FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

N° THÈSE Année 1914

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

165

PRÉSENTÉE PAR

M. Pierre-Paul LÉVY

Né à Toulouse, le 28 Avril 1881

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

ET DE L'HÔPITAL DES ENFANTS-MALADES

TRAVAIL DU SERVICE ET DU LABORATOIRE DU DOCTEUR JULES RENAULT

A L'HOPITAL SAINT-LOUIS : ANNEXE GRANCHER (ENFANTS)

LE BACILLE DIPHTÉRIQUE

DANS L'ORGANISME

ET DANS LA SOCIÉTÉ

ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE

Président : M. LE PROFESSEUR WIDAL

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1914

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A mon Maître et Président de thèse

LE PROFESSEUR F. WIDAL

Professeur à la Faculté de médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Cochin

A mon Maître

LE DOCTEUR JULES RENAULT

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Membre du Conseil supérieur d'Hygiène publique de France
Conseiller technique sanitaire adjoint du Ministère de l'Intérieur

A mes maîtres dans les Hôpitaux de Toulouse :

M. le Professeur MOSSÉ.
M. le Docteur CESTAN (*in memoriam*).
M. le Docteur BAUBY (*in memoriam*).
M. le Professeur AUDRY.
MM. le Professeur ABELOUS, les Docteurs BARDIER, FRENKEL, BAYLAC.

A mes maîtres dans les Hôpitaux de Paris :

Externat

M. le Professeur RAYMOND (*in memoriam*).
M. le Docteur BÉCLÈRE.
M. le Docteur RICARD.
M. le Professeur WIDAL.

Internat provisoire

M. le Docteur RICHARDIÈRE.

Internat

M. le Docteur GRIFFON (*in memoriam*).
M. le Docteur CASTAIGNE.
M. le Docteur PARMENTIER.
M. le Docteur AUCLAIR.
M. le Docteur MÉNÉTRIER.
M. le Docteur JULES RENAULT.

A MM. les Docteurs PAPILLON, LEREBOULLET, LEMIERRE, WEILL-HALLÉ, médecins des Hôpitaux.

A MM. les Docteurs CHEVASSU, BRULÉ, ABRAMI, GOUGEROT.

A MM. les Docteurs BINOT (*in memoriam*), LEGROUX, MARTIN, LOISEAU, de l'Institut Pasteur.

INTRODUCTION

—

Ce mémoire n'est qu'un prélude : les faits qu'il rassemble ne sauraient prétendre, les uns à égaler même de très loin les recherches antérieures auxquelles ils n'apportent qu'un faible appoint, les autres, en ce qu'ils peuvent présenter de particulier, à atteindre à la certitude définitive, à laquelle il n'est rien à ajouter ou à retrancher.

Le point de départ de ces recherches réside dans une étude épidémiologique entreprise sur les conseils de notre maître, M. Jules Renault. Elle nous a entraîné à des constatations intéressantes, au point de vue de l'étiologie et de la prophylaxie de la diphtérie. De là à la pathogénie, à la pathologie générale, il n'y avait pour l'esprit qu'un pas à faire pour songer à aborder l'étude de ces grands principes.

Mais ces abords sont abrupts, et la poursuite de questions si hautes, si ardues, si désirables aussi à éclaircir, ne se peut effectuer que très lentement.

Nous aurions voulu limiter notre sujet à cette étude seule et n'avoir à exposer ici que des résultats nets, contrôlés et assez nombreux pour nous autoriser à conclure définitivement sur les seuls problèmes de biologie dont l'énoncé se trouvera au cours de cet exposé.

Mais, malgré une quantité d'essais portant sur près de deux années, bien des points des questions que nous nous étions posées sont encore ou obscurs ou à peine éclairés

LE BACILLE DIPHTÉRIQUE
DANS L'ORGANISME
ET DANS LA SOCIÉTÉ

IMPORTANCE ET DIFFICULTÉS DU SUJET

C'est émettre un lieu commun que d'énoncer l'importance de la notion des porteurs de germe en général, et celle des diphtériques en particulier.

La notion des porteurs de bacilles est partie de l'étude de la diphtérie.

La découverte du bacille de Löffler, son application au diagnostic des angines, les tribulations des doctrines affirmant d'abord la prépondérance du diagnostic bactériologique dans l'étude de la diphtérie, puis lui déniant toute valeur pour reconnaître la suprématie de la clinique, l'adoption raisonnable et inévitable d'une doctrine éclectique — montrent par l'évolution des idées quelle place exacte doit être réservée à la bactériologie des angines.

Mais, au cours des oscillations de ces idées théoriques se précisa lumineusement la notion des porteurs de bacilles qui devait s'étendre ensuite à tout le cycle des maladies infectieuses et contagieuses.

Si le problème « intéresse à la fois la médecine générale, l'hygiène et la bactériologie », en ce qui concerne le bacille de Löffler, il touche à des questions multiples, tant en ce qui regarde la microbiologie qu'en ce qui peut s'appliquer

1. — LE PROBLÈME DES BACILLES PSEUDO-DIPHTÉRIQUES

Des travaux innombrables jalonnent la littérature médicale depuis la découverte de Klebs et de Löffler, et celle de Hoffmann-Wellenhof.

En effet, dès qu'on a examiné systématiquement les gorges des malades, puis celles des sujets moins atteints, des convalescents et de l'entourage des diphtériques, une grosse difficulté s'est élevée :

A côté du bacille authentique, producteur de toxine, on décrivit le pseudo-diphtérique.

Une scission se produisit instantanément parmi les bactériologistes. Tandis que *les uns*, se basant sur des caractères distinctifs que nous décrirons brièvement, voyaient dans les deux bactéries des éléments nettement différents et opposables, *les autres*, trouvant ces caractères secondaires, ont voulu les deux espèces superposables, et que l'une dérivât de l'autre.

Dans le camp des dualistes se rangeaient : Löffler, Hoffmann, Escherich, Zarniko, Babès, Baginsky, Neisser, Prochaska, Spronck, Fraenkel, Schabad, etc.

Parmi *les unicistes* : Roux et Yersin, Martin et à leur suite l'école française; puis, Belving, Flügge, Klein, Koplick, Scheller, etc...

Nous ne nous étendrons pas sur cette controverse, et ce travail ne fera que l'effleurer. Aussi bien semble-t-il que cette discussion soit un peu oiseuse.

En tout cas, les procédés décrits jusqu'alors ne permettent pas de la trancher, et nous sommes bien persuadés que, s'il y a désaccord aussi absolu, c'est que souvent les

auteurs en discutant ne parlent pas des mêmes éléments, *les uns* traitant de pseudo-diphtériques des bactéries qui n'ont évidemment rien de commun avec la famille des « corynebacterium », *les autres* soutenant, par contre, que des bacilles évidemment diphtériques ne sauraient, sous prétexte qu'ils sont avirulents, être même suspectés.

On trouvera, à la bibliographie terminale, les grands travaux afférents à la question.

Citons simplement, comme leur ayant fait le plus grand nombre d'emprunts :

La thèse classique de Lesieur, mettant au point le problème au moment où elle a paru ; les travaux antérieurs de Benoit et Simonin, ceux de Schabad et Scheller (en Russie et en Allemagne), de Graham Smith en Angleterre, les recherches plus récentes et si richement documentées de Job et Roussel (1909), de Job (1910).

Deux revues de Sacquépée ont également remis au point la question.

Enfin, tout récemment, les travaux de Cathoire, Cadiot et Henry couronnent en France la série des investigations sur la parenté ou la disjonction des germes diphtériques et pseudo-diphtériques.

Définition. — Hoffmann-Wellenhoff a décrit en 1887 un bacille existant dans la gorge et le nez de sujets sains ou malades, absolument inoffensifs et présentant de tels traits de ressemblance avec le Löffler qu'il mérite le nom de pseudo-diphtérique.

Pour les dualistes, cette ressemblance est purement fortuite, les deux germes étant par leurs caractères biologiques si éloignés l'un de l'autre, que nous ne saurions vraiment mieux les comparer respectivement qu'à l'oronge (comestible et inoffensive) et la fausse-oronge (très toxique).

Lesieur tient avant tout à bien définir le pseudo-diphtérique, et si tous les auteurs qui ont bataillé avaient au préalable nettement pris position et discuté toujours sur le même objet, bien des divergences eussent été évitées.

Il admet que les deux bacilles poussent en 15 ou 20 heures, à 35°-37° sur sérum solidifié, prennent le Gram, et se différencient essentiellement par le fait que l'*un tue* et l'*autre ne tue pas* le cobaye moyen en moins de 8 jours par inoculation sous-cutanée d'une culture complète de 24 heures sur bouillon. Tandis que le Löffler serait influencé par le sérum anti-diphtérique, le bacille d'Hoffmann ne le serait pas.

A ces signes essentiels, mais non obligatoires (en particulier la notion de virulence) s'en adjoignent d'autres, sur lesquels il convient maintenant de donner quelques détails.

De la définition à laquelle s'est tenu Lesieur, il faut en effet retenir la notion de virulence et la préciser. Même sur elle le désaccord règne : tout le monde admet, et pour cause, l'unité du bacille diphtérique virulent, mais c'est sur le bacille atoxique que l'on discute.

Morphologie. — Le bacille diphtérique se présente sous trois formes : longue, courte et moyenne.

Il suffira de signaler les *formes rares* d'involution ou de dégénérescence qu'on peut dans quelques cas observer, surtout sur de vieilles cultures placées dans de mauvaises conditions :

Formes ramifiées, décrites par Fränkel (1895) ; formes mycéliennes : Spirig (1903), Abbott et Gildersleere (1904), Günther (1907).

Toutes ces anomalies, vu leur rareté, ne sauraient entrer en ligne de compte, et d'ailleurs ce n'est jamais sur des cas de ce genre que la confusion pourrait avoir à être faite entre le diphtérique vrai et le pseudo-diphtérique.

Pour ne pas nous étendre outre mesure sur les ressemblances et les dissemblances entre les deux bacilles, il suffira de rappeler brièvement les points sur lesquels on a voulu surtout les confronter.

En reproduisant ci-contre le tableau du beau travail de Lesieur, nous n'en compléterons les éléments que pour y ajouter les notions depuis acquises, et ne nous étendrons un peu plus que sur les deux réactions pratiques (et parfois trompeuses) auxquelles la majorité des auteurs se rattache aujourd'hui pour établir la véritable nature d'un bacille suspect :

la réaction de Max Nesser (des corpuscules polaires), et celle d'Escherich (de l'acidification des milieux tournesolés).

EXPOSÉ CRITIQUE DES DISSEMBLANCES

Elles concernent :

1. L'aspect macroscopique des bacilles ;
2. Leur aspect microscopique ;
3. Les épreuves biologiques.

1. Aspect microscopique. — Comme Job le fait remarquer, les divergences d'opinion peuvent tenir souvent aux différences d'appréciation résultant de l'examen microscopique.

S'il n'y a que peu de colonies donnant un bacille court, trapu, prenant le Gram, que ce bacille ne se présente pas tout à fait sous l'aspect classique qu'on attribue au diphtérique court,

les uns le rejettent purement et simplement du cadre et de la famille des diphtériques ;

les autres le baptisent pseudo-diphtérique.

En réalité :

avec Scheller, nous pourrons dire que, plus on examine de lames colorées, moins on voit de bacilles ♄ diphtériques, parce que, l'éducation se faisant peu à peu, on arrive très vite, avec l'habitude, à étiqueter les préparations qui défilent sous l'objectif.

Les recherches de Scheller portent sur plus de 5.000 examens, et il peut prononcer avec autorité.

Nous-mêmes avons, dans notre beaucoup plus modeste sphère, pu constater la vérité de cette assertion. Aux hésitations, à l'incertitude des premiers examens, font suite, avec le temps, une rapidité de diagnostic et une assurance qui manquaient dans les débuts.

2. Aspect macroscopique. — Pour les *caractères culturaux sur les différents milieux*, les mêmes remarques peuvent être faites :

Les différences observées ne sauraient sauter à l'œil, s'il est inexercé.

D'ailleurs, pratiquement, on ne saurait recourir à tant d'épreuves chaque fois qu'il s'agit de recueillir un germe.

Il est certain qu'avec un peu d'habitude l'examen critique des colonies poussées sur sérum de bœuf coagulé permet de se faire déjà une idée du microbe isolé, et nous dirions presque, avec un peu d'exagération, que la spatule permet de « faire le toucher » de la colonie, comme le doigt introduit dans les culs-de-sac vaginaux peut apprécier les lésions des annexes ou de l'utérus. Il est vrai que le doigt se trompe assez souvent; le fil de platine aussi.

Quant à vouloir séparer nettement les 2 races par l'examen de la culture en bouillon qui, dans la diphtérie, serait à peine louche et se recouvrirait toujours d'un voile, alors qu'il se troublerait constamment avec sédimentation d'un dépôt épais dans la pseudo-diphtérie, il ne faut pas s'y

hasarder, surtout quand, comme en pratique, on cherche à juger ce phénomène sur des cultures de 24 heures qu'on avait préparées pour les inoculer au cobaye.

Très souvent ce caractère est alors en défaut.

3. Epreuves biologiques. — Les épreuves biologiques entreprises jusqu'à ce jour ont surtout donné des mécomptes.

On sait en particulier que *l'Epreuve de Spronck*, à laquelle Lesieur attachait cependant une importance relative, est souvent mise en défaut.

(6 heures après injection préalable de 1 cmc. de sérum anti-diphtérique sous la peau d'un cobaye, on lui inocule 2 cmc. de culture de 24 heures en bouillon de bacille diphtérique. Il n'y a pas d'œdème local s'il s'agit de bacille de Löffler; l'œdème se produit avec du pseudo-diphtérique.)

La culture du Bacille diphtérique sur sérum anti-diphtérique est non seulement possible, mais très facile, et ce milieu est même très bon pour le microbe.

Les recherches d'agglutination par le sérum antitoxique ne donnent aucun résultat interprétable,

et si Lubowski a pu, avec un sérum antimicrobien, agglutiner le bacille diphtérique, il n'a prouvé : ni qu'on pouvait sûrement agglutiner tous les échantillons de bacilles de Löffler, ni qu'on ne pouvait agglutiner tout échantillon de bacille d'Hoffmann.

Roussel et Job ont repris les essais de Lubowski avec du sérum de lapin préparé par des injections de sérum anti-diphtérique et de bacilles, sans résultat appréciable.

Dans ces derniers temps, on a préparé, à l'étranger et à l'Institut Pasteur, des sérums antimicrobiens qui agglutineraient à des taux élevés le bacille diphtérique, mais on n'a pas fait la preuve qu'ils n'agglutinaient pas les pseudo.

Tout récemment, Cathoire, Cadiot et Henry ont tenté des

expérimentations dans ce sens et ne concluent pas définitivement.

Sur la réaction des précipitines, les essais inaugurés par Wassermann en 1902 ne semblent pas devoir acquérir une portée pratique, la réaction, quand elle est positive, étant trop peu sensible à apprécier.

Le phénomène de Pfeiffer a été appliqué au diagnostic du bacille diphtérique par Almqvist sans résultat.

Cathoire, Cadiot et Henry l'ont repris et lui attribuent une grande valeur.

Des essais doivent encore être repris en série pour juger la méthode. En tout cas, elle n'est pas très simple et ne peut guère constituer qu'un procédé d'étude théorique, de laboratoire bien outillé.

Quant à la *déviation du complément*, elle a été appliquée encore trop peu de fois pour qu'on en puisse juger actuellement la valeur.

(Nous espérons pouvoir apporter sur ce point une contribution encore bien incomplète à la question.)

L'étude des Diphtérolysines n'est pas avancée.

Même *l'épreuve de la virulence* n'est pas absolue, et l'on sait que L. Martin a pu reconnaître des propriétés toxigènes parfois assez intenses aux bacilles dits pseudo-diphtériques, alors qu'il existe des races de Löffler absolument inoffensives. (On conserve en particulier à l'Institut Pasteur une race, dite « Brienne B », absolument atoxique.)

Ainsi, des recherches de Lipstein, Schick et Ersettig, Martin, Schwoner, Wassermann, Santori et tant d'autres, rien de pratique n'est ressorti.

Il est à présumer que l'étude poussée à fond des facteurs de toxicité des bacilles diphtériques, poursuivie par les auteurs récents (Nicolle et Pozerski, Armand Delille, Nicolle et Loiseau) et surtout, en fonction des toxines, so-

lubles ou adhérentes (J.-P. Ménard), pourra dans quelque temps rajeunir et éclaicir la question, un peu épuisée et restée sans solution exacte, des pseudo-diphtériques.

En tout cas, la majorité des auteurs sont actuellement d'accord pour ne reconnaître, dans les différenciations morphologiques des bacilles de Hoffmann et de Löffler, une grande valeur relative qu'à :

L'ÉPREUVE DE LA COLORATION DE NEISSER, et à celle de :

L'ACIDIFICATION DES BOUILLONS SUCRÉS. Nous indiquerons sommairement les procédés employés.

I. COLORATION DES CORPUSCULES POLAIRES. — Les corpuscules polaires de Babès-Ernst étaient déjà mis en évidence en 1895 par la coloration au vert de méthyle de Croush.

Max Neisser, en 1897, décrit son procédé et les résultats obtenus paraissent d'emblée présenter une grande valeur diagnostique.

Voici la formule conseillée :

A. Bleu de méthylène	0,10
Alcool	2
Eau distillée	95
Acide acétique glacial	5
B. Brun de Bismarck	2
Eau bouillante	1000

Colorer 2 secondes avec la solution A.

Laver.

Colorer 4 secondes avec la solution B.

Laver.

Si l'on ne colore que des frottis de colonies obtenues par un séjour de 15 à 20 heures à 35° ou 37° au plus, on a des corpuscules bleus, polaires ou médiobactériens, tranchant sur la coloration brune du protoplasme.

Lesieur conseille de laisser le frottis 5 à 6 secondes dans

la solution A, 10 à 12 secondes dans une solution de Brun de Bismarck à 3 o/o.

Les premiers observateurs, Fränkel, Heinersdorff, Richardière et Tollemer, Schabad, etc..., placèrent immédiatement au-dessus de toute contestation ce procédé et lui attribuèrent une énorme importance.

Telle est la méthode fondamentale ; les principaux dérivés sont les suivants, qu'on trouvera détaillés dans l'excellente revue de Job et dans les analyses du *Bulletin de l'Institut Pasteur :*

1. — Méthode de Falières

Bleu de méthylène	1
Borax	0,5
Eau distillée	100
Alcool absolu	8

Laver à l'eau.

Colorer avec une solution de vésuvine à 1 o/o.

2. — Méthode de Ljubowski.

Pyoktanine (de Merck)	0,25
Acide acétique à 5 o/o	100

Colorer 1/2 à 2 minutes.

Laver.

Colorer 30 secondes dans une solution de vésuvine à 1 o/o.

3. — Méthode nouvelle de Neisser

Faire un mélange en proportion de :

Solution A		2 parties.
Solution B		1 partie.
A	Poudre de bleu de méthylène	1
	Alcool	20
	Eau distillée	1000
	Acide acétique glacial	50

B { Krystall violet de Höchst..... 1
Alcool..... 10
Eau distillée..... 300

Laisser 1 à 2 secondes dans le mélange A + B.

Laver.

Faire agir 3 secondes une solution de :

Chrysoïdine à 1/300
(faite à chaud et filtrée).

Scheller recommande de laisser agir la première solution au moins 10 à 15 secondes.

Ce procédé est supérieur à la première méthode de Neisser.

Il nous a paru nécessaire :

1° de ne pas faire longtemps à l'avance le mélange des solutions A et B ;

2° de colorer 4 à 5 secondes dans cette solution A et B, et environ 6 à 10 secondes dans la chrysoïdine.

Ces 3 méthodes (Falières, Ljubinski, Neisser n° 2) paraissent les plus recommandables à Scheller, dont le travail constitue un document précieux. Aussi ne ferons-nous que citer les procédés suivants qui feraient double emploi avec ceux déjà signalés :

1° *Le Procédé* de Piorkowski, au bleu de Löffler différencié avec une solution d'HCl — et à l'éosine ;

2° *la méthode de* Rovaart, où on remplace l'éosine du Piorkowski par la vésuvine ;

3° *celle de* Pittfield, au nitrate d'argent réduit par l'acide pyrogallique, et à la fuchsine ;

4° *celle de* Fickler (bleu de méthylène et acide lactique) ;

5° *la coloration de* Peck (bleu de Löffler et vésuvine) ;

On peut encore pratiquer :

6° *la coloration préconisée par* Tringas (bleu de toluidine acétique et vésuvine), ou :

7° celle d'Epstein (pyronine ou bleu de Löffler et solutions de Gram).

Quel que soit le procédé choisi, il faut rigoureusement se conformer aux principes émis par Neisser :

1° la culture doit être de 15 à 20 heures, 24 au plus ;

2° l'étuve sera, autant que possible, réglée aux environs de 35°.

En effet, si l'on attend davantage, les granulations peuvent apparaître même dans les pseudo-diphtériques.

Cependant si on enfreignait les règles de Neisser, tout ne serait pas perdu, d'après Lewandowski, dont un travail d'ensemble sur la question est utile à consulter ; d'après cet auteur, les granulations des ψ sont plus rondes que celles du diphtérique, qui sont ovoïdes ; elles ne dépassent jamais la largeur du bacille et sont souvent juxtaposées.

Valeur de la méthode. — Depuis la thèse de Lesieur, les travaux de Kaulbach, Graham Smith, Scheller, etc., ont tous attribué une grande valeur à la coloration spéciale des granulations polaires.

A la condition de ne pas considérer la réaction comme absolue et de la faire dans les conditions où l'a décrite son auteur, il est juste de la laisser en bonne place dans la foule des moyens de diagnose entre le Löffler et le pseudo-diphtérique.

Pratiquement, il ne faut pas s'exagérer l'importance des colorations spéciales. Il faut bien savoir qu'une préparation bien effectuée avec le bleu de Löffler ou le bleu de Roux est très capable à elle seule de mettre en évidence non seulement l'aspect granuleux du bacille, mais même, dans un très grand nombre de cas, les granulations polaires.

C'est la conclusion de Drigalski dans l'exposé récent

(sept. 1912) où il relate les faits que lui a suggérés une pratique de 5 années.

Dans la pratique courante nous nous contentons de faire pour chaque tube de culture à examiner deux lames colorées. Le même colorant nous sert à exécuter ces 2 préparations, et c'est tout simplement le violet de gentiane habituel, mais dilué environ au 1/15. En le laissant agir assez longtemps pour qu'on aperçoive à travers la nappe violet pâle qui recouvre la lame la tache des frottis plus foncée, on aura sous l'objectif à immersion de très beaux échantillons de bacilles, dont les granulations seront très marquées. L'autre lame préparée en même temps subira l'épreuve de Gram et permettra de compléter le micro-diagnostic.

II. Acidification des milieux. — Roux et Yersin avaient déjà signalé ce phénomène retrouvé par Cobbett et Martin dans les cultures de bacilles de Löffler.

Escherich a remarqué que les ψ n'acidifieraient pas ou en tout cas acidifieraient avec beaucoup plus de lenteur les milieux que les bacilles vrais.

On a alors utilisé des milieux glucosés ou lactosés tournesolés, dans lesquels le virage au rouge servait d'indicateur de l'acidité.

Les résultats obtenus ont été éminemment variables. Il suffira de signaler l'influence non seulement du microbe, mais encore des milieux plus ou moins alcalins suivant la peptone, plus ou moins glucosés suivant la viande employée à faire le bouillon, pour comprendre que les résultats ne pourraient aucunement être comparables.

Si l'on voulait être rigoureux, il faudrait, à l'exemple de certains expérimentateurs comme Kaulbach, Lehmann, doser l'alcalinité et l'acidité des liquides examinés.

On conçoit que la méthode perde alors de sa simplicité.

Ces réserves faites, nous verrons que l'usage des milieux

tournesolés est très légitime et donne des renseignements pratiquement très utilisables.

Valeur de la méthode. — Elle a été admise sans conteste par Cobbett, Schabad, plus sévèrement discutée par Peters, Kurth, Behring, Scheller, la majorité des auteurs se rattachant en somme aux idées de Kaulbach et Graham Smith.

Sans doute, l'acidification est sans rapport avec la virulence du bacille et ne saurait dispenser de cette épreuve.

On admettra que les pseudo-diphtériques ne virent jamais le glucose.

Les diphtériques vrais feraient en outre virer les solutions tournesolées de : mannite — maltose — lactose — dextrine — et respecteraient le saccharose.

Nous ne ferons que signaler les noms des auteurs qui ont étudié les actions des diverses races de ψ et de Löffler sur les différents sucres. (On trouvera à la bibliographie les indications propres à compléter ces notions.)

Parmi les principaux observateurs, il faut citer Gordon, Schwoner, Lewandowsky, Galli-Vallerio, Giselli, Knapp, Rothe, Zinsser, Goodmann, Clark, Coplans, etc.

Quelques-uns ont préconisé des milieux spéciaux, dont voici quelques formules :

1. *Milieu de Thiel :*

Peptone	1
Nutrose	1
Glucose	1
NaCl	0,50
Sol. de tournesol de Kahlbaun	5
Eau	100

2. *Milieu de Hiss :*

Sérum de bœuf tournesolé à 5 o/o et glucosé à 1 o/o	1 partie
Eau	3 —

3. *Milieu de Rothe :*

Sérum de bœuf	4 p.
Bouillon neutre	1 —

A 90 parties de ce bouillon, ajouter 10 parties de sol. de tournesol de Kahlbaum, à laquelle on a ajouté 1/10 du sucre à incorporer.

Verser le tout dans des boîtes de Petri.

4. *Milieu de Coplans* (1911) :

Sérum sanguin de mouton	3 partie
Bouillon	1 —
Glucose	0,5 o/o
Sulfocyanure de potassium	1
Sol. aqueuse à 5 o/o de rouge neutre	2

Enfin, on peut utiliser aussi la gélose-ascite sucrée à 2 o/o et tournesolée qu'on coule extemporanément en boîtes de Petri (milieu recommandé par Cathoire).

III. Différenciation des espèces de pseudodiphtériques. — Si l'on veut essayer de différencier les ψ du Löffler et faire le diagnostic exact de l'espèce, on peut recourir à des tentatives de délimitation toujours difficiles.

Il existe, d'après les auteurs, 4 espèces principales de pseudo-diphtériques, ce qui porte à 5 le nombre des races appartenant au groupe des corynébactéries.

1. Le bacille de Löffler = Corynebacterium diphteriæ;
2. Le bacille d'Hoffmann = C. commune;
3. Le bacille du Xerosis = C. conjonctivæ.
4. Le bacille de Lévy-Fickler = C. pyogenes;
5. Le bacille de Gelpke = C. septatum.

L'aspect seul de cette énumération montre que, pour des médecins, même doublés de biologistes, il n'importe guère de pousser aussi loin la subdivision.

En pratique, pour les recherches de différenciation sim-

ple, telles que celles qu'on peut se proposer en épidémiologie, il nous semble très suffisant d'utiliser comme milieu un bouillon franchement alcalin, auquel on ajoute, après une première stérilisation à 117° : 1 o/o de glucose dans une solution franchement tournesolée. (Nous utilisons le tournesol pur soluble de Poulenc, en solution à 5 o/o.) On restérilise en tubes à essai à 105° pendant 10 minutes. (Ne pas prolonger la stérilisation.)

L'aspect du bouillon est franchement violacé, un peu dichroïque; mais il est très facile d'apprécier le virage.

L'unique soin qui doit guider le bactériologiste dans toutes ces manipulations est la *pureté absolue* des cultures.

Seul du groupe des corynébactéries, on admet que le Löffler fait virer le glucose tournesolé.

Mais si, dans la culture, il existe des traces d'autres microbes, en particulier des chaînettes streptococciques, l'acidification est fatale,... et aussi l'erreur d'interprétation.

Conclusions.

S'il nous a paru nécessaire de nous étendre un peu sur la question des pseudo-diphtériques qui a détourné pendant si longtemps l'attention des travailleurs, c'est qu'elle doit malheureusement toujours précéder toute recherche sur la diphtérie, puisqu'elle n'est pas encore radicalement tranchée.

Il n'est pas permis de la négliger, quelle que soit l'opinion qu'on ait adoptée.

Ceci posé, nous avons l'intention d'y revenir le moins possible au cours de cet exposé.

Sur les conseils de divers maîtres que nous avons pu consulter, et en particulier de MM. Martin et Loiseau, de l'Institut Pasteur, nous avons admis que :

Par la différenciation d'une part de la coloration de Neisser;

d'autre part, de l'acidification du milieu glucosé,

nous traiterions comme diphtériques les bacilles qui donneraient des résultats positifs dans les 2 cas.

Il est entendu qu'il subsiste une légère cause d'erreur, quelques bacilles diphtériques pouvant ne pas prendre la coloration de Neisser ou ne pas virer le glucose.

Ce ne sont que des erreurs peu nombreuses et « en moins ». On peut pratiquement les négliger.

2.— LES RECHERCHES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

A. — Revue documentaire.

Quoi qu'il en soit des discussions sur les bacilles vrais ou faux, et quelles que soient les divergences des résultats constatés qui résultent forcément des différences d'interprétation, nous devons indiquer les principales des enquêtes épidémiologiques poursuivies dans ces dernières années.

La plupart ont eu lieu dans des agglomérations telles qu'hôpitaux, écoles, casernes, usines, et ont été pratiquées à l'occasion d'épidémies.

Tous les intermédiaires pouvant être observés entre l'état de santé et celui de maladie, les résultats des recherches bactériologiques concernent évidemment :

1. Les angines diphtériques typiques;

2. Les angines d'apparence non-diphtérique, les formes frustes et larvées en particulier.

3. Les examens de gorges saines en apparence.

1. Il n'entre pas dans le cadre du sujet de résumer ici les recherches bactériologiques des angines diphtériques typiques.

2. Nous insisterons assez peu sur les formes larvées des angines diphtériques, quoiqu'en réalité les investigations primordiales aient porté surtout sur ces cas.

3. Nous relaterons surtout les examens portant sur les gorges saines d'apparence.

§ 1. — FORMES LARVÉES DE LA DIPHTÉRIE DANS LES ÉPIDÉMIES

Trousseau avait déjà remarqué que l'inflammation simple de la gorge est fréquemment observée au cours des épidémies.

Prudden, en 1889, Pitt, Gordall, S.-Martin en 1894, puis la thèse de Mme Bounier confirmèrent et étendirent cette notion. De même, les thèses de Forcaty, de Sabatier. Landouzy, étudiant 860 cas d'angine, en trouve 364 à bacilles diphtériques.

A l'Institut de Breslau, 97 fois sur 197 angineux simples, on trouve le microbe.

En 1898, dans leur travail documenté, Simonin et Benoît relatent 12 cas de diphtérie larvée au cours d'une épidémie survenue au 2e dragons et au 10e cuirassiers à Lyon. Ils insistent sur la *variabilité* des signes cliniques de ces angines, et attribuent une grande importance à l'état de légère cachexie qu'on peut observer chez ces malades, analogue au *marasme diphtérique* décrit par Heubner dans la convalescence de l'angine couenneuse.

Max Kober, dans ses notes recueillies en 1899, étudie les bacilles de 5 malades atteints d'*amygdalite bénigne*.

C'est enfin le travail très intéressant de Roussel et Job (1903-1904), et qui porte sur l'étude de 110 *angines érythémateuses* à bacilles de Löffler.

Rappelons la nature diphtérique de certaines angines : Ces faits sont classiques, et les observations de Dieulafoy, Mme Bonnier, Roché, Gillette, Kelsch, Albert Robin, Huchard, Roux, Martin et Chaillou, Legendre et Hutinel, pour ne citer que les plus connus, sont des plus probantes à cet égard.

Enfin, il suffit de rappeler les faits analogues constatés au cours des angines phlegmoneuses, des amygdalotomies, des angines pultacées surtout (Guthrie, Hoffmann, Boulloche, Simonin, Gallois et Courcoux).

A tous ces cas de formes anormales et bénignes de la diphtérie, on peut adjoindre, — et ces faits constituent une transition naturelle avec les porteurs de germes convalescents —, les cas de diphtérie chronique, avec symptômes cliniques variant depuis l'angine érythémateuse jusqu'à la rhinite ulcéreuse et les ulcérations atones du pharynx, la pharyngite granuleuse.

Autres localisations :

Si la diphtérie larvée s'observe surtout dans les localisations pharyngées de la maladie, il faut, à l'exemple de Job et Roussel, ajouter à ces cas ceux des autres localisations du bacille de Löffler.

On retiendra surtout le coryza, source très fréquente de contagion : Tézenas du Montcel y insistait déjà.

Lister en a étudié 69 cas chez des enfants.

Grenet et Lesné (1898) jugent ces faits si importants qu'ils préconisent l'examen systématique des écoulements nasaux chroniques chez les jeunes sujets.

A côté des coryzas, il faut signaler certaines formes d'ozène (Kahnert, Neisser, Heymann), de rhinite ulcéreuse, de catarrhe chronique naso-pharyngé.

Beaucoup moins importantes sont les manifestations oculaires, cutanées, vulvaires de la diphtérie.

Le bacille diphtérique peut d'ailleurs se cantonner en bien d'autres points de l'économie. Il pourrait pour cela emprunter la voie sanguine.

Nous ne ferons que signaler ici les cas de bacillémie löfflérienne, considérés jusqu'alors comme des exceptions,

mais cependant réels, ainsi qu'en témoignent les résultats classiques des nécropsies de Barbier et Tollemer, Richardière, etc.

Récemment, Conradi et Bierast (1912) ont soutenu que la bacillurie était fréquente au cours des diphtéries et durant la convalescence. Ils citent 50 cas sur 155 observés. Ces faits demandent la confirmation de nouvelles recherches. (Personnellement, nous avons, à 15 reprises, chez des diphtériques atteints très gravement, ensemencé les culots de centrifugation des urines sans obtenir de résultats.)

§ 2. — LE BACILLE DANS DES GORGES SAINES

On peut trouver le Löffler dans les gorges des porteurs :

1. après une diphtérie ;
2. avant l'éclosion de la maladie ;
3. chez des sujets qui n'ont pas eu à souffrir et qui n'auront pas à souffrir des atteintes de la maladie.

Nous aurons donc à étudier :

1. Les porteurs convalescents ;
2. Les porteurs précoces et les porteurs sains.

I. — Le bacille chez les convalescents.

Nous avons vu qu'à la suite des angines diphtériques typiques on observait souvent une persistance des phénomènes morbides sous des formes atténuées. Mais après ce stade d'angine bénigne, et même parfois sans passer par son intermédiaire, existe toujours une période où le sujet, guéri cliniquement, continue à héberger dans le cavum naso-pharyngé le bacille causal.

A l'étude des porteurs convalescents se sont attachés de très nombreux et très consciencieux auteurs :

Les uns ont surtout étudié les faits où la réinfection des sujets déjà guéris s'effectuait. (Sevestre et Méry, 1895.)

La plupart ont surtout mis en lumière le rôle des plus actifs que jouent les porteurs convalescents dans la contagion. Ce rôle est dû surtout à la persistance parfois extraordinairement prolongée du bacille dans la gorge des convalescents.

Les premiers auteurs à signaler sont Bard, puis Roux, dont les communications au congrès de Berlin sont restées classiques.

Lœffler, Biggs, puis Lemoine, Tobiesen, Catrin, Flügge, Grégoire, Aaser, etc.,ont contribuer à éclaircir la question. Tézenas du Montcel a montré la prédilection du microbe pour le nez et le cavum, et l'on sait que c'est de préférence dans cette région qu'il faut pratiquer l'écouvillonnage pour obtenir des résultats positifs.

Sevestre et Méry ont noté la disparition fréquente du bacille avec la fausse membrane, mais que souvent aussi il persiste sous une forme plus courte, gardant ou perdant sa virulence.

Broca a montré que, 5 semaines après la détersion de la gorge, le bacille existe encore sur les muqueuses pharyngées.

Simonin et Benoît, suivant la forme de la maladie, ont constaté des persistances variables du germe :

(fait remarquable, il durerait d'autant plus longtemps que les manifestations cliniques auraient été moins marquées) :

34 jours dans la diphtérie à fausses membranes ;

63 jours dans les angines simples ;

83 jours après la diphtérie sans angine.

C'est surtout dans la diphtérie nasale que la résistance est la plus forte, fait sur lequel ont insisté Neisser et Heymann.

Grigorieff pense cependant que, dans la plupart des cas, après 15 jours, les bacilles ont disparu de la gorge et du mucus nasal (78 o/o).

Les travaux de Weichselmann, Cobbett, Gabritchewsky, affirment la longue durée de survivance du bacille.

Quant aux recherches de Holger Prip à l'hôpital de Copenhague, elles concernent 654 diphtériques :

la disparition du bacille s'effectua après la détersion de la gorge chez 345 malades,

et même chez 60, il avait disparu avant les fausses membranes.

Par contre, chez les 309 autres, il subsista beaucoup plus longtemps.

Comme ces recherches ont porté sur un très grand nombre de sujets et qu'elles ont été poursuivies non seulement à l'hôpital, mais en ville, nous entrerons dans quelques détails à leur égard.

Les chiffres suivants sont empruntés au travail de Job et Roussel (*Rev. méd.*, 1905) :

Sur 309 hospitalisés, on pouvait, durant la convalescence, découvrir le bacille :

Chez	118,	pendant	1 à	10	jours.
—	93	—	10 à	20	—
—	51	—	20 à	30	—
—	41	—	30 à	60	—
—	4	—	60 à	90	—
—	2	—	90 à	120	—

Sur 100 anciens diphtériques suivis dans leur famille, on put, chez 60 d'entre eux, faire des constatations positives à des échéances plus ou moins lointaines, mais les recherches

de cet ordre sont toujours entravées par la lassitude des sujets qui ne peuvent, à vrai dire, se prêter indéfiniment à l'examen.

Possibilité d'une très grande durée de persistance. — On peut conclure de ces recherches que plusieurs mois de persistance ne sont pas exceptionnels, et, dans un cas, la survivance atteignit 22 mois.

Dans l'épidémie étudiée par Job et Roussel, en 1904, la persistance ne dépassa pas un mois.

Pourtant, sur 262 cas d'angines, chez 25 hommes on put déceler le bacille de 43 jours à 349 après la fin de la maladie.

Tout récemment (1912), Drigalski, publiant des recherches faites depuis 1897, signale qu'il a pu retrouver le bacille plus de 3 mois après la maladie causale, chez les soldats qu'il examinait.

Pour ne pas entrer dans le détail de toutes ces investigations qui entraîneraient à des redites perpétuelles, nous empruntons aux revues de Job et Sacquépée les exemples suivants, relatifs à la fois au pourcentage des porteurs convalescents et à la durée de constatation du bacille sur la muqueuse.

Proportions des résultats positifs :

	Nombres des malades examinés.	Porteurs.
Sevestre et Méry.....	28	21
Welch.....	752	427
Holger Prip.....	654	309
Glucksmann.....	484	217

Durées de persistance du germe :

A. *Durée moyenne.* — D'après la plupart des auteurs, chez la plupart des malades, elle est de 2 à 3 semaines. (Gregorieff, Welch, Prip, Simonin et Benoît.) Tjaden trouve

au contraire que, pour 97, 4 o/o des malades, il faut 8 semaines pour affirmer la guérison bactériologique.

Neisser pense qu'aux 96,2 o/o des malades il faut 5 semaines pour être débarrassés, de leurs hôtes. Sacquépée, faisant la moyenne des grandes statistiques, trouve que le bacille persiste :

pendant	1 mois	chez	16 o/o
—	2	—	7 o/o
—	3	—	4 o/o

B. *Durées extrêmes.* — Les chiffres suivants ont été trouvés par :

Barbier et Ulmann	10 mois
Jensen	4 —
Hewlett et Nolan	6 —
Holger Pripe	22 — 4 ans (?)
Gr. White	3 —
Tjaden	3 —
Simonin et Benoît	5 —
Neisser	6 —
Fibiger	9 —
Roussel et Job	11 —

II. — Les porteurs précoces — les porteurs sains.

La notion des PORTEURS PRÉCOCES n'est guère précisée *qu'en temps d'épidémie*, puisque c'est généralement à cette occasion qu'on fait des ensemencements systématiques.

Mais la constatation des bacilles dans la gorge d'un sujet sain ne suffit pas à affirmer qu'il contractera la diphtérie. Elle engage seulement à le surveiller étroitement : la suite des événements indiquera si c'était un accident passager ou prodromique.

DURÉE DE CONTAMINATION PRÉ-DIPHTÉRIQUE. — Scheller a

pu observer des cas de diphtérie qui éclataient chez des sujets dans la gorge desquels on avait trouvé le bacille 3 à 4 semaines auparavant.

Morel, Billings, Simonin et Benoît, Kober ont vu la maladie survenir chez des porteurs quelques jours après la constatation bactériologique.

Aaser, Berestnew, Hellstroïn, Ustvedt ont fait des études dans le même sens, avec des résultats différents suivant les épidémies.

Quant aux recherches sur les PORTEURS SAINS, elles sont de la plus haute importance, car ce sont surtout ces sujets qui constituent les agents vecteurs par excellence de la contagion.

Il faut ici distinguer entre :

1. les porteurs en temps d'épidémie,

2. et ceux qu'on peut observer en dehors de ces périodes.

Löffler et Hoffmann ont fait les premières constatations. Feer, Ritter, Fibiger, Welch, Park ont montré l'importance des porteurs dans les milieux encombrés :

40 à 50 o/o des individus sains pourraient être vecteurs de microbes et semer ou contracter la diphtérie.

QUELQUES CHIFFRES. — Sur 89 cavaliers, en temps d'épidémie, Aaser trouve 19 o/o de porteurs.

Sur des enfants de la clinique de Heubner, Müller en compte 24 o/o.

Hellstroïm, examinant 786 soldats sains appartenant à un régiment contaminé, a pu y déceler 151 porteurs de germes.

Enfin, rappelons ici que, sur 108 sujets examinés par Simonin et Benoît dans l'épidémie de Part-Dieu, 11 hébergeaient le bacille de Löffler sans avoir d'angine.

Les travaux de Vesbrook, Wison, Daniel Adair concernent 478 enfants d'une école contaminée :

172 recélaient du Löffler, sur lesquels 68 avaient la diphtérie, 104 étant sains.

Il faut citer encore les noms de Sörensen, Richardière et Tollemer, Max Kober.

Ce dernier (1899) estime à 8o/o le nombre des porteurs en temps d'épidémie ; en faisant une moyenne des pourcentages des autres observateurs, il arrive au chiffre de 18, 8 o/o.

Sur 600 enfants des classes inférieures, les plus aptes à être diphtérisés, il a trouvé le bacille 15 fois.

Tout récemment, Sobernheim (1912), à Berlin, sur un total de 675 enfants examinés dans 8 écoles, comptait chez les diphtériques en évolution et en convalescence 39 cas de porteurs, soit 5,7 o/o ; chez les enfants sains, il comptait 36 porteurs, soit 5, 3 o/o.

Sur 1157 sujets appartenant à 9 établissements différents, 65 étaient porteurs malades ou convalescents (5, 6 o/o) ; 208 sujets sains (18 o/o) hébergeaient le microbe.

Ainsi, sur 1832 examens, on cueillait du Löffler chez 104 diphtériques ou convalescents (5,7 o/o). Mêmes constatations pouvaient être faites chez 244 sujets sains (13, 3 o/o).

Si l'on adjoint à ces recherches celles de Chatin et Lesieur, celles de Hewlett et Montagne Murray, de Netter et Bourges (23, 16 o/o) de Bourcart, de Geirswold (portant sur 967 enfants), de Graham Smith, etc...,

on pourra fixer à peu près à 8, 15 ou 20 o/o la proportion des porteurs sains. (Schanz, en faisant intervenir le ψ, pense que 50 o/o des individus recèlent le bacille.)

Rôle important du milieu. — Toutes ces recherches permettent d'apprécier le rôle de la contagion dans la diffusion du germe.

Cette diffusion est d'autant plus grande que le milieu est plus contaminable, de par les conditions d'hygiène qu'il remplit.

Si l'on oppose les hôpitaux, les milieux encombrés aux pays salubres et indemnes de diphtérie, le contraste est aussi saisissant que possible.

Dans les régions indemnes, les recherches de Beck, Fibiger, Ustvedt, Busing restent absolument négatives (elles portèrent sur 525 enfants).

Il est vrai que, si l'on veut soutenir l'inverse, on pourra dire que Roux et Yersin, dans un village très salubre des environs de Caen, ont pu, sur 59 enfants fréquentant l'école, constater 26 fois l'existence du bacille de Löffler.

Dans les grandes villes, où la diphtérie est endémique, les chiffres sont moyens :

Welch constate.....	8 cas	sur	330
Kober.....	15	—	600 (enfants)
Billings.....	8	—	320
Von Sholley.....	18	—	1000
Lemoine.....	4 à 5	—	100
Pennington.....	10 o/o.		
Stenmeyer.....	7 o/o.		

En moyenne, 4 à 8 o/o dans les grandes villes.

Dans les hôpitaux d'enfants, en dehors des services de diphtérie, le chiffre des porteurs est à l'entrée :

Pour Cumpston.....	de	7,5 o/o
Müller.....	—	6 o/o
Hewlett et Murray.....	—	15 o/o

Après un séjour de quelque temps, leur nombre augmente d'ailleurs sensiblement.

Quant à l'*entourage direct des malades*, c'est lui qui

fournit évidemment la plus forte proportion de porteurs.

Pour des salles infectées :

Aaser trouve dans 2 pavillons d'enfants 20 o/o et 31 o/o de porteurs.

Stœss, dans une salle contenant 2 coryzas diphtériques, décèle le bacille dans les fosses nasales de 72 enfants sur 75.

Dans les familles :

l'entourage immédiat est toujours contaminé.

On peut estimer à 30 ou 35 o/o le chiffre des porteurs dans ce cas.

Biggs a bien montré que l'isolement rigoureux réduit beaucoup ce pourcentage.

Drigalski compte que, sur 1986 sujets exposés à l'infection 253 ont donné des bacilles au 1er examen.

Il faut ici faire remarquer que c'est surtout chez les enfants que se localise le germe, les adultes ne lui fournissant qu'un terrain beaucoup moins favorable.

Dans tout l'exposé précédent, nous avons admis une classification commode des divers groupes de porteurs de bacilles.

Plusieurs auteurs éminents, parmi lesquels il faut citer M. Louis Martin, n'admettent qu'avec restriction cette manière d'envisager la question.

Dans la thèse récente (1913) de M. Pierre Rouché, où sont exposées ses idées, nous voyons que M. Martin admet à la rigueur la division en porteurs de bacilles *virulents* et *avirulents*. (On sait que l'école pastorienne confond les bacilles de Löffler et d'Hoffmann et n'admet qu'une famille de bacilles diphtériques, les uns virulents, les autres avirulents).

Cependant, il considère qu'autour d'individus affaiblis, et en particulier dans les salles de malades, la présence

d'un porteur, quelle que soit la variété de bacille qu'il héberge, est dangereuse.

Mais M. Martin trouve moins logique la division en porteurs précoces, sains et convalescents. Tous les auteurs admettent que les bacilles provenant d'un malade atteint de diphtérie sont beaucoup plus dangereux que ceux qui proviennent d'un sujet sain. Se basant sur cette idée très juste, M. Martin dit avec raison que les porteurs précoces sont des malades non encore atteints de diphtérie clinique, mais qui par la suite le deviendront. « S'ils ne sont pas atteints de diphtérie à fausses membranes, rien ne dit qu'ils n'aient pas une atteinte diphtérique légère nasale ou même une lésion de la gorge non encore diagnostiquée. Il en est de même pour le porteur sain. On ignore trop la fréquence des angines diphtériques frustes, angines bénignes très localisées, à évolution rapide. Les angines passent souvent inaperçues : le malade a un peu mal à la gorge pendant un ou deux jours, mais il ne s'en préoccupe pas encore, que déjà il ne souffre plus... Il n'est donc pas impossible que le diagnostic de la maladie n'ait pas été fait et que cet individu passe pour un porteur sain...

Du reste, ces porteurs ne se rencontrent guère qu'en milieu épidémique.

Dans les milieux contaminés, on trouve en outre le même nombre de porteurs sains que de porteurs convalescents.

Ainsi, cette division en porteurs précoces, porteurs sains, porteurs convalescents ne nous paraît guère justifiée. Les porteurs précoces peuvent être considérés comme des malades, les porteurs sains comme des porteurs convalescents à diphtérie méconnue. » (Rouché, *in* thèse.)

Il faut dire que cette conception paraît très justifiée. Tous les médecins d'enfants qui pratiquent systématiquement l'ensemencement des gorges dans tous les cas d'an-

gines, même érythémateuses simples, savent la fréquence des angines diphtériques frustes.

Nous-mêmes, au début et au cours de nos modestes recherches, avons à cet égard éprouvé les surprises les plus vives.

Aussi, acceptons-nous volontiers la conception de M. Martin, c'est pour cela que nous avons dans notre revue rapide de l'exposé des travaux des épidémiologistes, fait une part si large aux « formes frustes des angines en temps d'épidémie » et au travail déjà ancien de Simonin et Benoît.

Pour la commodité de la description, nous avons cependant conservé la classification en porteurs sains et malades (avant ou après leur diphtérie), parce qu'elle répond le mieux aux apparences.

Conclusions. — Avec Sacquépée, nous conclurons de l'ensemble de ces recherches (dont nous n'avons pu signaler que les principales, laissant dans l'ombre tous les faits isolés) que :

« toutes choses égales, d'ailleurs, le nombre des porteurs sains est d'autant plus grand qu'on s'adresse à un milieu plus rapproché du malade et inversement, il est d'autant moindre qu'on s'éloigne davantage des foyers de diphtérie.

Dans les pays indemnes, peu ou pas de porteurs sains.

Dans les pays endémiques, 4 à 8 %.

Dans les hôpitaux généraux d'enfants, 12 %.

Dans les endémies de grandes collectivités, 12 à 14 %.

Dans les épidémies d'écoles d'enfants, 20 à 25 %.

Dans l'entourage immédiat du malade, 30 à 35 %.

§ 3. — DESTINÉE DES BACILLES HÉBERGÉS

I. — Survivance. — Disparition.

Nous avons déjà noté les chiffres relatifs à la survie des germes chez les convalescents et dans les angines larvées.

Sur la résistance des bacilles chez les sujets sains, il y a très peu à dire; elle est fort heureusement de courte durée, d'après les auteurs.

Si Ustvedt a pu citer un cas de survivance de 6 mois, Lemoine de 2 ans, Simonin et Benoît de 122 jours, la plupart des observations la réduisent à quelques jours, un mois au plus. (Kober, Cumpston, Fayrer, Nishino.)

Sur les 253 porteurs reconnus parmi 986 sujets exposés à la contagion, Drigalski a trouvé que 63, 2 °/₀ perdaient leurs bacilles après une semaine d'hospitalité. Ce n'est qu'exceptionnellement qu'il a pu constater de plus durables survivances, 1 fois en particulier, où elle atteignit 9 semaines.

II. — Leurs transformations, les intermittences.

Nous ne voulons pas revenir ici sur la question des diphtériques vrais et faux.

1. Les intermittences. — Un fait sur lequel ont insisté les auteurs qui ont fait à intervalles réguliers l'examen systématique des gorges des porteurs de bacilles est l'intermittence des constatations positives.

Cela tient à plusieurs causes : la principale est évidemment la suivante : quand la bacille se trouve en abondance dans les cavités naso-pharyngiennes, l'ensemencement est toujours positif. Mais si la quantité du germe vient à diminuer, il est possible que tantôt l'écouvillon ramène de la semence, tantôt au contraire ramone en vain la muqueuse.

Cela n'exclut pas d'ailleurs la possibilité que le germe lui-même ait des périodes de végétabilité plus ou moins floride suivant les influences extérieures et les réactions de terrain, obscures mais certaines, du sujet.

Ces intermittences, qu'on observe principalement chez les convalescents, peuvent durer plusieurs semaines et se répéter à 3, 4 examens (Sevestre et Méry; Prip, Fischer, Jochmann, Simonin et Benoît).

On conçoit le compte qu'on en doit tenir, si l'on veut isoler de manière efficace les porteurs :

il ne faut pas se contenter d'une constatation négative, mais si l'on tient à être rigoureux, attendre 2 ou 3 examens négatifs.

2. *Les variations morphologiques.* — Leur notion est très connue, et nous n'y insisterons pas longuement.

Simonin et Benoît attachent une certaine importance à la *durée de végétabilité* du microbe isolé. Le pouvoir végétatif du germe serait médiocre dans les cas de diphtérie larvée : on constaterait souvent un retard de l'éclosion dans le cas où les cultures sont peu abondantes.

Taille du bacille. — Ce qu'on observe le plus souvent, c'est la transformation du bacille long constaté durant l'angine pseudo-membraneuse en bacille moyen et court.

Presque toujours, chez les porteurs sains, c'est la forme courte qu'on isolera.

Dans leurs examens de gorges pratiqués sur les « formes larvées et frustes de la diphtérie », Simonin et Benoît ont noté les formes suivantes : sur 55 cas colligés :

Formes longues. 9, soit 16 o/o	Formes courtes.. 34 soit 61 o/o
— moyennes. 10 — 18 o/o	— inégales.. 2 — 3 o/o

Auché a insisté sur un fait déjà constaté d'ailleurs par les premiers observateurs, Sevestre et Méry, Fossaty :

l'ancienneté de l'infection influe sur la longueur du bacille.

Généralement, plus on s'éloigne du début, soit de la maladie, soit de l'épidémie, plus la longueur diminue; on finit par arriver à des bacilles très courts. (Nous verrons que c'est à des conclusions analogues que nous arriverons dans nos examens personnels.)

Des exceptions à cette règle peuvent cependant être souvent notées. (Legendre et Pochon, Job et Roussel.)

Il faut enfin signaler les alternances dans la taille des bacilles qui, de courts, deviennent moyens pour reprendre leur taille initiale, etc..,

3. Variations d'ordre biologique. — *Les variations d'ordre biologique,* relatives surtout à la *virulence*, ont été également signalées.

Dans la règle : d'une part, les formes longues sont les plus virulentes; de l'autre, la virulence est d'autant plus forte qu'on est plus près du début de la maladie ou de l'épidémie.

Sur 32 races étudiées par Simon et Benoît,

8 bacilles longs étaient très virulents.

6 bacilles moyens, encore très toxiques.

7 bacilles courts manifestaient une toxicité marquée.

8 bacilles très courts avaient des effets modérés.

3 bacilles de taille inégale étaient atoxiques.

Ces chiffres nous paraissent bien élevés, les auteurs font d'ailleurs remarquer que de l'examen de leurs tableaux, il ne ressort pas nettement que « l'ancienneté du début de l'infection diminue beaucoup la virulence de leurs échantillons ».

Silberschmidt ne serait pas arrivé à des résultats beaucoup plus probants.

Les proportions de Roussel et Job sont un peu plus faibles.

Sur 71 bacilles longs :

55 étaient virulents pour le cobaye.....	77 o/o
8 respectaient le cobaye et tuaient l'oiseau..	11 o/o
8 respectaient les deux.....	11 o/o

Sur 28 bacilles moyens :

13 tuaient le cobaye.....	46 o/o
7 ne tuaient que l'oiseau.....	25 o/o
8 les respectaient tous deux.....	28 o/o

Sur 8 bacilles courts:

1 tuait le cobaye.....	12 o/o
4 tuaient l'oiseau.....	50 o/o
3 les laissaient indemnes.....	37 o/o

Tous ces faits montrent avec tant d'autres que longueur du bacille n'est pas synonyme de virulence.

Les auteurs ont également pu constater que tel bacille, avirulent lors d'un premier examen où il est trouvé court, devient moyen 15 jours après chez le même sujet et tue l'animal.

Même fait pour un autre échantillon.

Après une petite épidémie (Cherbourg, 1910), Roussel et Malard ont constaté que les bacilles trouvés dans les gorges de 11 convalescents tuaient le cobaye dans 2 cas, l'œdématiaient une fois.

En milieu épidémique, sur 42 souches isolées chez des porteurs sains, pas une ne tuait le cobaye; 3 lui donnaient de l'œdème.

Des souches recueillies sur des porteurs sains en milieu non épidémique étaient complètement avirulentes.

Par contre, de même qu'un porteur sain peut héberger un bacille très virulent, de même certains enfants atteints d'angines à fausses membranes très épaisses supportent merveilleusement leur diphtérie.

Il y a certainement une discordance entre le pouvoir toxique du bacille et sa faculté de produire des fausses membranes ou des escarres, par exemple.

C'est ce qui ressort clairement des travaux des dernières années. Cette dissociation est due aux diverses toxines du bacille de Löffler.

Les recherches de Behring, de Rist, de Nicolle, Pozerski et Loiseau, celles plus récentes de Ménard sur les toxines adhérentes du Löffler mettent en lumière les propriétés diverses du bacille diphtérique, en rapport avec ses poisons solubles ou endocellulaires.

Il nous a été donné à plusieurs reprises de remarquer que le bacille isolé de certains croups avait une toxicité atténuée, eu égard à celle des angines pseudo-membraneuses en général.

Par contre, les bacilles les plus virulents sont presque toujours ceux qui s'accompagnaient cliniquement d'une grande intoxication, et, au cours des épidémies, les bacilles trouvés sur les porteurs sains peuvent présenter ces caractères, s'ils proviennent de souches particulièrement virulentes :

Graham Smith, au cours de l'épidémie de Cambridge, sur 113 cas où le bacille fut isolé, l'a trouvé 87 fois virulent, 25 fois avirulent; il ne l'a jamais trouvé inoffensif chez les personnes qui s'étaient exposées à la contagion.

Au contraire, sur 1511 sujets n'ayant pas été soumis à un contact dangereux, 2 fois seulement il put recueillir un échantillon toxique.

A Philadelphie (1907), Pennington, chez des convalescents, recueille 25 souches : 23 très virulentes. Sur la population enfantine de l'école contaminée, 10 o/o des sujets recélaient du bacille, dont la moitié était sans virulence pour le cobaye, 30 o/o donnant une forme atténuée de l'in-

toxication expérimentale, 14 o/o tuant rapidement le moineau.

Scholley (1907), sur 1000 sujets étudiés en dehors de toute contagion spécifique, trouve 18 fois des échantillons virulents.

Dans une 2e série de 202 cas examinés dans des familles contaminées, des bacilles virulents ont été isolés dans 70 o/o des cas.

Büsing, sur 238 enfants n'ayant eu ni scarlatine ni diphtérie, ni rougeole, n'a jamais trouvé de bacilles diphtériques virulents.

Stadler (1909), sur 464 enfants non diphtériques, isole 17 fois des bacilles, dont 6 seulement étaient virulents.

Pour Williams, Buchanan et Forbes (1910), les bacilles isolés des porteurs sains seraient presque aussi souvent virulents que ceux des malades (66 o/o contre 74 o/o).

Meunier (cité par Rouché) a fait d'intéressantes observations sur la transformation du bacille virulent en bacille avirulent, et sur la réactivation de virulence des bacilles sur le même sujet. En particulier, chez un porteur chronique jusqu'au 521e jour, le germe causal était un bacille moyen, virulent; au 35e jour, il ne tuait plus le cobaye; au 84e jour, l'enfant, atteint de rhinite, portait de nouveau un bacille ayant récupéré sa virulence; au 124e jour, un cobaye injecté restait indemne; au 128e, l'animal mourait en 40 heures. Les 150e, 170e 257e, 291e, et 524e jours, les cobayes injectés à forte dose avec les cultures obtenues supportaient sans dommage leurs inoculations.

Il peut, au premier abord, sembler oiseux de rassembler ces quelques fiches. Si l'on y réfléchit, le nœud de la question réside dans leur connaissance. Il faut, pour la résoudre, découvrir pourquoi certains sujets non malades hébergent sans en souffrir du bacille virulent, et pourquoi, s'ils

le transmettent à d'autres sujets indemnes jusque-là, ceux-ci contractent la maladie. Il est donc indispensable d'adjoindre aux faits déjà connus et rassemblés dans les revues antérieures ceux qui, sur le problème étudié, nous apportent des données encore éparses.

Rôle de la muqueuse. — Quoi qu'il en soit des divergences et discordances qu'on a pu lire ci-dessus, il semble bien qu'il faille attacher, comme le disent Simonin et Benoît, de l'importance à l'état anatomo-clinique de la muqueuse qui sert d'habitat au bacille, quand on l'y prélève.

Le bacille de Löffler se rencontrerait d'autant plus souvent dans la diphtérie larvée, et sa virulence serait d'autant plus accentuée que la réaction anatomique de la muqueuse serait plus accusée.

Ainsi, fréquence et virulence du bacille seraient en fonction de la lésion de la muqueuse.

Par contre, la survivance paraît être beaucoup plus forte dans les cas les plus torpides, c'est-à-dire en raison inverse de l'état anatomique.

4. Les Réactions de Neisser et d'Escherich. — Il nous reste à collationner quelques observations faites au sujet des deux autres caractères principaux que, en dehors de la virulence, les auteurs s'accordent à reconnaître comme capables d'authentiquer le vrai bacille diphtérique :

1° La présence des granulations par la coloration de Neisser ;

2° L'acidification des milieux.

Dans leurs recherches de 1905, Roussel et Job ont trouvé pour l'acidité :

Sur 71 cultures de bacilles longs :

53 nettement acides.....	74 o/o
11 faiblement acides.....	15 o/o
7 neutres.....	9 o/o

Sur 28 cultures de bacilles moyens :

14 nettement acides	50 o/o
6 faiblement	21 o/o
8 neutres	28 o/o

Sur 8 cultures de b. courts :

2 faiblement acides	25 o/o
6 neutres	75 o/o

Pour le Neisser, sur 70 bacilles longs examinés :

58 résultats positifs	82 o/o
12 résultats négatifs	17 o/o

Sur 28 bacilles moyens :

10 résultats positifs	35 o/o
18 résultats négatifs	64 o/o

Sur 8 bacilles courts :

2 résultats positifs	28 o/o
5 résultats négatifs	71 o/o

Si, avec les auteurs, on rapproche ces résultats des constatations qu'ils avaient faites sur la virulence, on voit que, d'une manière générale, celle-ci est proportionnelle à l'acidité et à la netteté du Neisser.

Mais le parallélisme n'est pas absolu.

Roussel et Malard, sur leurs 100 échantillons de bacilles isolés au cours d'une épidémie, ont trouvé les réactions « princeps » du Löffler sur les 8 cas de diphtérie clinique observés.

Sur 11 convalescents, les 3 races qui avaient influencé le cobaye viraient le glucose.

Sur 42 porteurs sains en milieu épidémique, 3 bacilles isolés avaient donné un peu d'œdème au cobaye. Ces 3 échantillons viraient les milieux glucosés.

Mais 2 autres bacilles sans virulence acidifiaient cependant le bouillon.

Enfin, les auteurs, sur 34 cas de porteurs sains en milieu non épidémique, ont trouvé 2 bacilles virant très faiblement le glucose et laissant indemne le cobaye.

(Nous avons pu faire des constatations où le manque de parallélisme entre l'intensité des 2 réactions cardinales du diphtérique et sa virulence est flagrant. D'ailleurs, c'était le cas pour un échantillon à nous remis par l'institut Pasteur.)

Les recherches récentes de Cathoire, Cadiot et Henry valent également d'être ici relatées.

Pour la coloration de Neisser, ils y ont renoncé après 100 examens, estimant la méthode infidèle.

Pour l'épreuve des sucres, ils ne citent pas de chiffres, mais de leurs travaux il résulterait qu'au cours des divers examens pratiqués sur les mêmes sujets, la réaction se serait toujours effectuée dans le même sens, ce qui en attesterait bien la valeur.

De toutes ces recherches épidémiologiques, nous n'avons retenu que celles qui nous ont paru présenter de l'utilité dans la mise au point de la question qui nous occupe.

Nous avons jusqu'alors conclu brièvement, lors de chaque chapitre constitutif.

A ces enquêtes, dont l'ampleur est parfois considérable et a nécessité des efforts continus et dignes d'estime ou d'admiration, nous adjoindrons les suivantes :

1. Toutes présentent des lacunes, des imperfections ;

2. Aucune n'atteint à un chiffre d'investigations imposant comme celui des recherches déjà signalées.

Néanmoins, il nous paraît utile de les présenter à cette place, sous le patronage en quelque sorte des travaux que nous venons d'énumérer.

Car, si nous ignorions dans le détail tous ces consciencieux amas de faits et les conclusions qu'en ont pu tirer leurs auteurs, c'est à l'occasion de nos examens que nous les avons lus.

Et avant de conclure aux simples points de vue pratique et prophylactique des recherches des anciens, il nous semble logique de signaler celles qui suivent.

B. — Faits personnels.

Ces recherches ont été poursuivies dans le courant de l'année 1912, en 3 endroits différents :

1° La 1re enquête a été menée à l'école Lailler de l'hôpital Saint-Louis, où sont logés les petits teigneux, dont notre maître M. Jules Renault recueille en son service les enfants atteints de maladies intercurrentes.

Elle avait pour but d'étudier les porteurs de germes à l'occasion d'un cas de diphtérie observé parmi les enfants de l'école.

Elle s'étend sur une période de 2 mois;

2° La 2e part, également de l'école Lailler, où nous avions voulu, en dehors de cas récemment constatés, examiner la proportion des porteurs et surtout recueillir des matériaux pour faire l'examen biologique des réactions de ces porteurs ;

3° La 3e a été faite dans le service même du Dr Jules Renault.

En ce qui concerne l'épidémiologie brute, elle est beaucoup moins ample.

Elle apporte quelques faits sans grande portée en contri-

bution à la bactériologie du bacille diphtérique et du pseudo-diphtérique ;

quelques-uns aussi à la question des porteurs.

Par contre, c'est surtout chez nos petits malades que nous avons pu poursuivre quelques recherches biologiques qu'on trouvera relatées dans la deuxième moitié de ce travail.

4° La 4e enquête a été faite à l'hôpital des Enfants-Malades, dans le service de diphtérie du docteur Aviragnet, qui a bien voulu nous autoriser à prélever chez ses enfants le matériel nécessaire, et à qui nous adressons ici nos sincères remercîments.

Les cas recueillis au point de vue épidémiologique ne sont pas très nombreux d'ailleurs : ils sont une modeste contribution à l'étude des porteurs convalescents ;

5° La 5e enfin concerne 2 examens collectifs d'une petite salle du service de l'annexe Grancher, à propos d'un cas de diphtérie qui s'y était produit.

Nous détaillerons ces examens d'après le groupement épidémiologique auquel appartiennent les faits qu'ils énoncent.

I. — ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES PORTEURS SAINS DANS UN MILIEU CONTAMINÉ

(Ecole Lailler : fin mai-fin juillet 1912)

Description du milieu. — L'Ecole des teigneux, à l'hôpital Saint-Louis, compte une population assez mobile. On y garde pendant 3 à 4 mois des enfants atteints de teigne, de favus ou d'affections analogues du cuir chevelu. Ils y reçoivent le traitement surtout radiothérapique de M. Sabouraud.

Issus de milieux déplorables au point de vue hygiénique, ces enfants, arrivant très souvent par petites familles, constituent au point de vue épidémiologique un remarquable instrument d'études.

En effet, les mêmes conditions d'entretien défectueux, d'encombrement, de misère qui les mettent à même de contracter en famille la teigne les mettent en état d'apporter à l'école les germes virulents d'autres maladies contagieuses.

Les épidémies sont fréquentes à l'école Lailler ; les oreillons en particulier y sévissent.

Le point de départ. — Le point de départ des examens que nous allons relater est un cas de diphtérie observé chez une petite fille de 6 ans, Th. Le Pr..., qui était couchée depuis 2 jours dans un petit dortoir de l'école, où nous avions fait isoler en même temps qu'elle 2 autres enfants.

Les 3 petits malades étaient en effet atteints de rubéole.

Le diagnostic posé, l'enfant est transportée à la salle Sevestre, dans le service de M. Jules Renault.

Il s'agit d'une diphtérie, à forme angineuse commune, à fausses membranes.

Le frottis montre l'existence de bâtonnets diphtériques moyens et longs ; l'ensemencement fait le 26 mai donne des bâtonnets moyens.

Ayant cherché à débrouiller l'origine de cette diphtérie, il a été impossible de la trouver :

La famille de l'enfant était indemne. A l'école, il n'y avait pas eu récemment de diphtérie. En somme, pas de contagion apparente.

C'est à la fois pour éclaircir ce cas et pour protéger les autres enfants que nous avons, sur les conseils de notre maître, décidé de rechercher la présence à l'Ecole de porteurs de germes.

Cela était d'autant plus nécessaire qu'il s'agissait, en l'oc-

currence, d'une école différente des autres milieux scolaires, puisqu'à Lailler les enfants restent nuit et jour en contact, tant aux heures de classe qu'aux heures de traitement, tant dans la cour qu'au réfectoire et au dortoir.

C'est en somme une caserne, avec cette circonstance aggravante qu'il s'agit : 1° d'enfants, plus réceptifs que des adultes ; 2° d'enfants déjà porteurs d'affections morbides des plus variées ; 3° d'enfants provenant de milieux encombrés, sales et misérables, beaucoup étant fils d'immigrés, installés en France depuis plus ou moins longtemps.

Les 3 enfants rubéoleux qui étaient restés longtemps en contact reçurent une injection de 10 cmc. de sérum antidiphtérique et restèrent isolés.

Nous avons, à l'occasion de ces ensemencements répétés et des examens multiples auxquels ils donnaient suite, dressé des tableaux permettant de noter pour chaque sujet l'état des constatations à chaque recherche, et d'envisager pour l'ensemble des examens la marche générale de l'état de libération des gorges et *vice-versa*.

Etant donné le mouvement incessant d'arrivée de nouveaux enfants, la taille de ces tableaux, où se succèdent en 9 colonnes successives pour chacun des 3 groupements envisagés les constatations effectuées, est considérable, et il nous paraît plus simple d'en schématiser ici simplement les résultats, et de les résumer.

Nous pensons d'ailleurs pouvoir ultérieurement puiser dans la moisson de faits bactériologiques et biologiques réunis dans ces documents plusieurs éléments d'études qu'il faut encore approfondir.

Nous nous contenterons donc de colliger ici la somme des résultats de chaque ensemencement hebdomadaire et d'en conclure simplement au point de vue épidémiologique général.

Avant de les résumer, nous indiquerons brièvement comment nous avons procédé.

Les ensemencements ont toujours été faits au moyen de porte-coton montés sur de fines baguettes d'osier, stérilisés à l'avance et conservés dans des tubes à essai de 200 mm. × 20 bouchés.

Il y a avantage à ce que le tampon de coton ne soit pas enroulé « en saucisson », mais forme à l'extrémité de la baguette une petite olive courte, montée sur un col un peu rétréci. L'écouvillon pénètre dans le cavum, et les portions en saillie du coton, souillées par les sécrétions, sont précisément celles qui seront ensuite facilement « décalquées » sur la surface du sérum gélatiné.

Grâce à la forme de l'olive de coton, et à l'élasticité de la baguette, nous avons pu nous dispenser de pratiquer pour chaque enfant un ensemencement de la gorge et un ensemencement des fosses nasales. Il suffit, et sa forme le lui permet, de faire pénétrer l'écouvillon dans le cavum, en remontant derrière la luette.

Il y a également avantage à effectuer la stérilisation des porte-coton, non pas au four Pasteur, mais à *l'autoclave* qui, en desséchant beaucoup moins et en ne roussissant pas l'ouate, permet un ensemencement plus facile et plus fructueux.

Classification des résultats. — Nous avons divisé les enfants en 3 catégories : garçons, filles, infirmerie.

Bien que les garçons et filles se trouvent relativement en contact au moment des récréations, il y a beaucoup plus de chances de contagion parmi les membres d'un seul groupe (réfectoire, dortoir, traitement, classes) et, de fait, on remarquera que le nombre des porteurs est beaucoup plus considérable chez les filles, d'où est parti le 1er cas constaté.

L'infirmerie ne comprend que des enfants atteints de malaises ou d'affections très légères.

Relativement à la *différenciation des microbes*, nous avons plus haut exposé les caractères d'identification que nous avons reconnus aux bacilles diphtériques. Pour le milieu courant de culture, nous avons utilisé le sérum de bœuf (provenant de l'institut Pasteur, en ampoules fermées et tyndallisées) que nous coagulions à 68°-70°, en tubes inclinés.

Aux notions de morphologie, nous avons adjoint celle de la *virulence*. Une lacune est ici à signaler.

Nous ne pouvions, pour toutes les races isolées, beaucoup trop nombreuses, essayer la virulence. En particulier, au début de ces investigations, il eût été très intéressant de faire ces recherches sur tous les germes recueillis. Nous sommes certains qu'on eût pu ainsi confirmer le fait que la virulence des microbes est d'autant plus forte qu'on est plus près du cas initial (nous verrons qu'avec nos résultats incomplets nous pouvons cependant aboutir à la même conclusion, constatation d'ailleurs banale).

Pour nos inoculations, nous avons toujours utilisé des cultures de 24 heures, obtenues par repiquage sur bouillon peptoné, après purification de la culture primitive. L'animal d'inoculation choisi a été le cobaye ; exceptionnellement, dans quelques cas, nous avons pu essayer la virulence sur le moineau.

Division. — La division de ces notes nous apparaît toute naturelle en 9 parties, chacune constituée par les détails afférents à chaque ensemencement, aux constatations qu'il a permis de faire, aux mesures d'isolement consécutives, ou au contraire à la remise en circulation des enfants primitivement isolés.

Enfin, nous signalerons chaque fois les enfants qui ont quitté l'Ecole, avec ou sans notre avis favorable.

Nous aurions dû et voulu, pour donner à ces notes une valeur plus grande, examiner systématiquement à l'arrivée les gorges de tout enfant entrant. Cela nous aurait permis d'éliminer la possibilité d'erreurs tenant à ce que l'entrant pouvait déjà être porteur à l'arrivée. Nous l'avons tenté : pour des causes matérielles, il a fallu y renoncer et nous contenter d'ensemencements collectifs pratiqués tous les 8 jours.

1. Premier ensemencement général (29 mai 1912). — Le premier ensemencement porte sur 42 garçons, 27 filles, 14 enfants logés à l'infirmerie, 2 rubéoleux isolés, en tout **85** sujets.

1. Sur les **42** garçons, on isole :

2 bacilles longs
2 — moyens
4 — courts.

Soit **8** porteurs de germes ou **19 0/0.**

2. Sur les **27** filles, on trouve :

1 bacille long
1 — moyen
7 — courts.

Soit **9** porteurs de germes ou **33 0/0.**

3. Sur les **14** « infirmerie », on trouve :

1 bacille court, **7 0/0.**

4. Sur les **2** rubéoleux :

2 porteurs de germe (**100 0/0**).

On peut constater la forte proportion des porteurs chez les filles, d'où est parti le cas de diphtérie clinique.

Il faut noter aussi qu'à l'infirmerie le vecteur de bacilles est une fille.

On isola tous les porteurs.

2. Deuxième ensemencement général (6 juin). — Plu-

sieurs enfants ensemencés la dernière fois étaient partis, en particulier l'un dont le bacille était très virulent.

Par contre, 6 entrants sont venus grossir la masse, où ont été également réintégrés les 2 rubéoleux guéris.

Parmi les entrants qu'on avait pu examiner, il n'y avait pas de porteurs.

Au contraire, sur tous les enfants isolés la semaine précédente, *un seul* ne présentait pas de bacilles dans la gorge.

Le 2e ensemencement porte sur 47 garçons, 25 filles, 15 enfants de l'infirmerie, en tout **87**.

1. Sur les **47** garçons, on trouve :

1 bacille long
2 — moyens
5 — courts.

Soit **8** porteurs ou **17,5 0/0**.

2. Sur les **25** filles :

1 bacille long
7 — courts.

Soit **8** porteurs ou **32 0/0**.

3. Sur les **15** « infirmerie » :

2 bacilles courts ou **13,33 0/0**.

Il n'y a donc pas un très grand changement sur l'examen antérieur.

3. Troisième ensemencement (14 juin). — 16 entrants : 9 filles, 5 garçons, 2 infirmerie.

11 sortants.

Notons ici que les enfants primitivement isolés le sont restés et sont logés ensemble dans une vaste salle aménagée à leur intention.

L'ensemencement concerne 45 garçons, 32 filles, 15 enfants logés à l'infirmerie, en tout **92**.

1. Sur **45** garçons, on recueille :

1 bacille long
1 — moyen
1 — court.

Soit **3** porteurs ou **6,5 0/0**.

2. Sur **32** filles :

2 bacilles courts ou **6 0/0**.

3. Sur les **15** de l'infirmerie :

0 bacille = **0 0/0**.

La caractéristique de cet examen est donc la *diminution considérable* des porteurs. Nous y reviendrons.

4. Quatrième ensemencement (20 juin). — 12 sortants : 5 garçons, dont 3 isolés; 6 filles, dont 4 isolées.

2 entrants, dont 1 à l'infirmerie.

(On peut déjà noter ici que des enfants, quoique porteurs de germes et isolés pour ce fait, n'ont pu être gardés à l'hôpital.)

L'examen porte sur 35 garçons, 24 filles, 12 pensionnaires de l'infirmerie, en tout **71** enfants.

1. Sur **35** garçons, on trouve :

1 bacille long
1 — moyen
3 — courts.

Donc **5** porteurs de germes ou **14,5 0/0**.

2. Sur **24** filles :

2 bacilles longs
1 — court.

3 porteurs de germes ou **12 0/0**.

3. A l'infirmerie, sur **12** enfants :

Pas de porteurs de germe, **0 0/0**.

5. Cinquième ensemencement (27 juin). — 12 sortants, 10 entrants.

Mouvements intérieurs à signaler : les enfants primitivement isolés sont remis en contact avec la masse.

L'ensemencement porte sur 46 garçons, 20 filles, 11 enfants portés à l'infirmerie, soit 77 sujets.

1. Sur 46 garçons, on récolte :

2 bacilles moyens
1 — court.

Soit 3 porteurs ou 6,5 0/0.

2. Sur 20 filles :

1 bacille long
1 — court

Ou 2 porteurs, soit 10 0/0.

3. Sur les 11 de l'infirmerie :

1 bacille court
1 — moyen
1 — long.

Ou 3 porteurs, soit 27 0/0.

On remarquera l'augmentation importante dans le chiffre de l'infirmerie. Il y a eu à ce moment dans la salle un cas d'angine rouge constaté sur un enfant venu du dehors dans la semaine et qui explique cette recrudescence.

6. Sixième ensemencement (4 juillet). — 9 sortants, 10 entrants.

L'examen concerne 87 enfants, chiffre global.

1. Sur 52 garçons, on trouve :

2 bacilles longs.

Soit 2 porteurs ou 4 0/0.

2. Sur 22 filles :

1 forme longue et moyenne, soit 4,5 0/0.

3. Sur les 13 de l'infirmerie :

3 b. courts, soit 23 0/0.

7. Septième ensemencement (11 juillet). — 10 sortants, dont un passé à la salle Sevestre, pour une angine de nature non diphtérique.

10 entrants.

L'ensemencement concerne 47 garçons, 27 filles, et 10 enfants couchés à l'infirmerie, en tout **84**.

1. Sur **47** garçons, on recueille :

3 bacilles longs

1 — court.

Donc **4** porteurs de germes, soit **8,2 0/0**.

2. Sur **27** filles :

1 bacille long

1 — court.

2 porteurs, ou **7,6 0/0**.

3. Sur les **10** autres enfants :

1 bacille moyen

1 — court.

2 porteurs, ou **20 0/0**.

On remet en circulation 3 enfants, indemnes de germes depuis 2 examens.

8. Huitième ensemencement (18 juillet). — 4 sortants, 12 entrants.

L'examen porte sur 48 garçons, 30 filles, 13 pensionnaires de l'infirmerie, en tout, **91**.

1. Sur 48 garçons :

4 bacilles courts

1 — moyen.

Soit **5** porteurs de germes, ou **10, 1 0/0**.

2. Sur les **30** filles :

0 porteur, **0 0/0**.

3. Sur les **13** de l'infirmerie :

1 bacille moyen

1 — court.

Soit **2** porteurs, ou **15, 6 0/0**.

9. Neuvième ensemencement (24 juillet). — On examine en tout **90** enfants, dont 50 garçons, 26 filles et 14 enfants logés à l'infirmerie.

1. Sur 50 garçons, sont recueillis :

3 bacilles moyens

1 — court.

Donc **4** porteurs, ou **8 0/0**.

2. Sur 26 filles :

1 bacille court,

Soit **1** porteur, ou **4 0/0**.

3. Sur **14** « infirmerie » :

0 — **0 0/0**.

Déductions bactériologiques. — Nous chercherons à résumer très succinctement les notes et les tableaux relatant l'ensemble de ces examens, dont nous ferons ensuite une brève critique.

1. L'ensemble de ces examens porte sur une période de 2 mois, un ensemencement ayant été pratiqué par semaine. Le total des examens est de 784.

Mais l'intérêt en réside beaucoup moins dans le nombre que dans la répétition en série des recherches sur les mêmes sujets, permettant de suivre sur chaque ligne des tableaux concernant l'enfant examiné les oscillations des résultats positifs, négatifs, ou variant sur certains points de détail.

Comme nous l'avons déjà indiqué, des imperfections entachent légèrement les résultats, la principale tient aux mouvements intérieurs d'arrivée et de départ des enfants, et au fait que nous avons dû renoncer à ensemencer la gorge de tout entrant le jour même de son arrivée. Malgré cette défectuosité, nous croyons avoir pu cependant obtenir une image assez fidèle de l'état sanitaire de l'école et de son niveau moyen. De même une photographie d'un sujet ani-

mé et ayant « bougé » légèrement devant l'objectif est cependant facile à reconnaître.

2. Sur la morphologie des bacilles, nous n'avons rien d'important à dire, ayant plus haut indiqué les épreuves sur lesquelles nous nous étions basés pour le signalement des races isolées. Nous nous sommes d'ailleurs bornés à effectuer la série complète des réactions quand nous voulions affecter à des recherches biologiques expérimentales et exactes les échantillons recueillis.

Nous indiquerons, d'autre part dans un travail ultérieur, quelques particularités sur la morphologie des bacilles de Löffler ou d'Hoffmann.

3. La notion des intermittences, celle des *transformations* d'un bacille en types divers pour un même sujet ont été contrôlées maintes fois ; le sujet est assez connu pour que nous n'y insistions pas.

En voici simplement 2 exemples :

Garçons : n° 40. Dup... R., 8 ans 1/2, entré le 28 mai 1912.

30 mai. — *Bacilles courts et trapus.*
6 juin. — *Bacilles courts.*
14 juin. — Pas de b. diphtériques.
20 juin. — Très rares colonies de b. très courts.
27 juin. — Pas de b. diphtériques.
4 juillet. — Pas de b. diphtériques.
12 juillet. — *Bacilles longs très grêles.*
20 juillet. — Pas de bac. diphtériques.
26 juillet. — *Bacilles moyens.*

Filles : n° 24. Fou... L., 7 ans 1/2, entrée le 29 mai 1912.

30 mai. — *Bacilles longs.*
6 juin. — *Bacilles courts.*
14 juin. — Pas de b. diphtérique.
20 juin. — *Bacilles longs.*
27 juin. — *Bacilles longs et très grêles.*
4 juillet. — *Bacilles moyens et longs.*

12 juillet. — Pas de b. diphtérique.
20 juillet. — Pas de b. diphtérique.
26 juillet. — Pas de b. diphtérique.

4. Relativement aux inoculations, nous n'avons retenu comme résultats positifs que ceux qui étaient nettement dus à la diphtérie, et dans lesquels le cobaye autopsié présentait les caractères classiques de l'intoxication par le bacille de Löffler.

Nous n'avons pu, ainsi que cela a été déjà signalé, rechercher systématiquement la virulence pour toutes les races de bacilles obtenues.

Ces épreuves ont été faites les unes sur des bacilles qui nous paraissaient atypiques, pour en reconnaître la nature, les autres au contraire sur des échantillons déjà identifiés, dans un but de complément signalétique, pour juger de l'application des méthodes biologiques aux bacilles en cours d'étude.

Nous indiquons ci-dessous les chiffres d'inoculation pour chaque ensemencement :

Premier ensemencement. — Sur 19 bacilles isolés, on ne fait que 2 essais de virulence ;

Tous deux sont fortement positifs, et des animaux injectés, l'un, un cobaye, meurt en 36 heures, l'autre, un moineau, en moins de 24 heures.

Deuxième ensemencement. — Sur 18 germes, on pratique 5 essais, en écartant de ces essais les bacilles qui paraissaient devoir, d'après leur aspect, et la *présence du voile* sur la culture en bouillon, être virulents.

Par conséquent, on recherchait la virulence des espèces qui, au premier abord, paraissaient en être dénuées.

(Ce mode d'opérer est évidemment défectueux et nous ne le citons que pour mémoire.)

Cependant, 2 de ces bacilles étaient moyennement virulents, l'un (bacille 38, très court) tuant en 40 heures le moineau inoculé, l'autre (bacille I.-11, court) produisant chez le cobaye, qui guérit ultérieurement, une plaque œdémateuse typique.

Les 3 autres échantillons de bacilles courts étaient sans effet sur l'animal.

Toutes les autres cultures avaient fourni un voile en rapport avec l'intensité de leur développement, par conséquent avec leur vitalité, et, peut-on présumer sans rien affirmer, avec leur virulence.

Troisième ensemencement (14 juin). — (Si l'on se reporte aux notes cliniques, on trouvera une diminution énorme du nombre des porteurs.) On avait isolé 5 bacilles typiques. On fit avec chacun un essai de virulence, ainsi qu'avec un élément sur la nature duquel on n'avait pas de certitude suffisante.

3 cultures sur bouillon (de 24 heures) restèrent sans effet :

2 échantillons (D-24 : bâtonnets courts; F-27, éléments courts) produisirent des lésions d'œdème sur le cobaye.

1 échantillon (34 : bacille long) tue en 3 jours, avec lésions typiques, le cobaye injecté. Fait intéressant à noter, ce bacille provient de la gorge d'un porteur récemment infecté.

On voit d'après cet examen que, malgré la diminution du nombre des porteurs, la virulence n'est pas éteinte.

4. Quatrième ensemencement (20 juin). — 8 races isolées.

6 essais seulement purent être faits, les 2 échantillons laissés de côté présentant tous les caractères des bacilles avirulents.

Pas un seul animal ne réagit. Donc, avirulence absolue.

A noter que les 2 échantillons provenant des mêmes enfants qui avaient fourni les races 34 et D-6 s'étaient montrés au premier ensemencement d'une très grande virulence.

5. Cinquième ensemencement (27 juin). — Il n'y eut pas d'essais de virulence.

6. Sixième ensemencement (4 juillet). — 4 races typiques isolées.

2 cultures sont avirulentes.

La 3e (b. 62, bâtonnets longs, culture avec voile) donne au cobaye un œdème léger.

La 4e (cult. 52, bâtonnets longs et grêles) met 6 jours à tuer le cobaye.

Ainsi, légère recrudescence de la virulence qui, dans un cas, tue l'animal en 6 jours (laps de temps assez long pour une culture riche), dans l'autre cause un léger œdème.

7. Septième ensemencement (11 juillet). — 8 isolements de bacilles :

7 recherches de virulence.

Malgré la variété morphologique des bacilles (4 bacilles longs, 1 bacille moyen, 3 bacilles courts), pas une inoculation ne cause de dommage apparent aux animaux en expérience.

8. Huitième et neuvième ensemencements (18 et 24 juillet 1912). — Pas d'épreuves de virulence.

Si l'on a consulté ces notes résumées, on a pu se rendre compte que les 39 essais de virulence permettent, malgré l'imperfection capitale du début, de juger de la marche décroissante, avec les examens.

On peut déduire de leur exposé que la virulence dont nous ne connaissons pas l'expression exacte au début des investigations a décrû régulièrement jusqu'au 4e ensemencement, a présenté un très léger réveil au 6e et paraissait éteinte au 7e.

D'après les faits publiés dans la littérature, nul doute cependant qu'en prolongeant les essais on n'eût pu repiquer de temps à autre un bacille tuant le cobaye.

Les mesures prophylactiques. — Nous insisterons peu sur les mesures qui ont été appliquées à l'école, comme sanction des constatations effectuées : nous signalerons simplement ce qu'il nous a été possible de faire.

Dès le 2e examen, ont été isolés tous les porteurs de formes longues, moyennes et courtes.

Cet isolement n'a jamais pu être prolongé suffisamment longtemps pour ne laisser partir que des enfants absolument indemnes.

Malgré ces imperfections, l'isolement, nous en avons eu la ferme conviction partagée par notre maître M. Jules Renault, a évité, dans le milieu si favorable aux épidémies que constitue l'école Lailler, la propagation de la diphtérie. Cette conviction est basée :

sur la diminution « en coup de hache » du nombre des bacilles constatée au 3e ensemencement et sur le peu de

nouveaux porteurs constatés parmi les enfants dont on avait séparé les grands vecteurs de germes. (3 cas seulement sur la série.)

Le traitement institué a été réduit au minimum, les enfants n'étant pas dans des conditions hospitalières propres à leur administrer des soins compliqués.

Ils ont cependant été soumis à des lavages de gorge répétés.

A part les deux rubéoleux signalés au début, ils n'ont pas reçu d'injection préventive de sérum.

II. — RECHERCHE DES PORTEURS DE BACILLES EN MILIEU NON RÉCEMMENT CONTAMINÉ

Ces cas concernent un ensemencement général pratiqué à l'école Lailler, en décembre 1912, à l'effet d'y dépister des porteurs, à une date éloignée de toute constatation de diphtérie.

Les examens ont porté sur 54 garçons et 26 filles, au total sur **80** enfants.

Sur **54** garçons, on trouve :

1 bacille court

Soit **1** porteur ou 2 o/o.

Sur 26 filles :

1 bacille long

1 forme courte

Soit 2 porteurs, ou 8 o/o.

L'épreuve de l'inoculation aux animaux montre que 2 des races isolées étaient virulentes :

(Le bacille LF_8, court, tue le cobaye en 36 heures. Le bacille L_{111}, court, tue le cobaye en 48 heures.)

L'Ecole continue donc à recéler des porteurs, et il faut admettre que, grâce au va-et-vient sur lequel nous avons déjà insisté longuement, et grâce aux éléments particulière-

ment défavorables qu'il introduit dans le petit cercle des teigneux, l'état sanitaire du pavillon Lailler ne saurait être proposé comme un modèle. Il faut s'attendre à lui voir produire de temps à autre des cas de diphtérie.

Ci-joint une courbe représentative du niveau sanitaire de

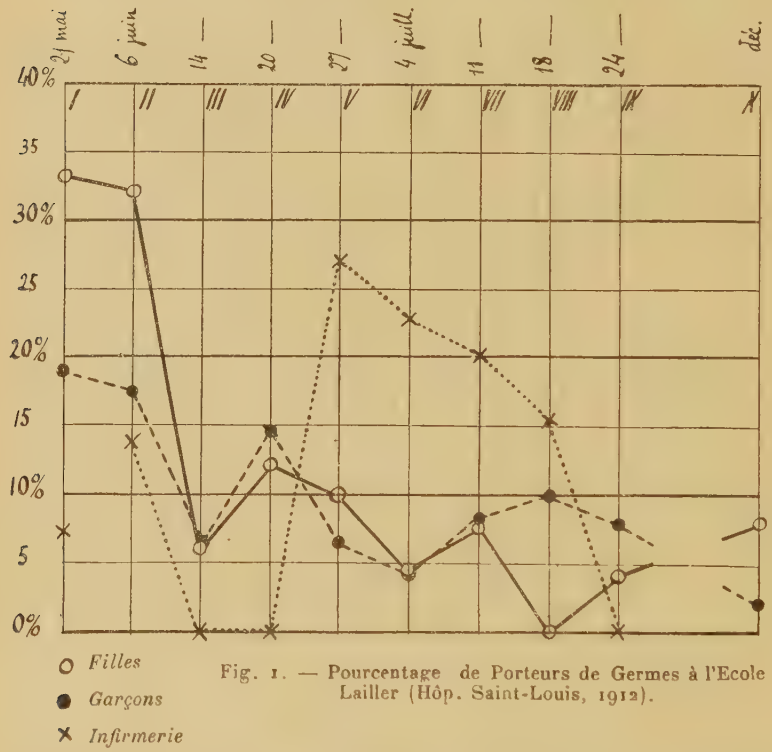

Fig. 1. — Pourcentage de Porteurs de Germes à l'Ecole Lailler (Hôp. Saint-Louis, 1912).

l'école pendant les investigations relatives aux porteurs de bacilles de Löffler.

Chaque point représente le pourcentage des porteurs pour chaque groupe d'enfants.

Malgré toutes les imperfections déjà signalées, tenant : 1° au pourcentage portant sur des chiffres globaux inférieurs à 100; — 2° au mouvement incessant parmi la popu-

lation enfantine ; — 3° à l'impossibilité de noter l'état des gorges dès l'entrée à l'hôpital,

elle montre à merveille l'influence de la proximité du cas de diphtérie sur la quantité des vecteurs de germes.

C'est ensuite la chute brusque, en coup de hache, à la 3e semaine, puis l'obtention d'un niveau moyen, avec descente très lente, aboutissant à un état d'équilibre qui représente certainement, en dehors des cas de diphtérie clinique, l'équilibre spécial au milieu où nous avons évolué.

Enfin, on doit également signaler dans ce graphique l'anse, portant sur une période de 5 semaines, où l'on a pu noter à l'infirmerie un exhaussement caractéristique des petits porteurs de bacilles. A l'origine de ce mouvement, nous ne pouvons attribuer d'autre cause plausible que la constatation, dans la semaine qui a précédé la montée en flèche du 8e ensemencement, d'un cas d'angine rouge, sur un entrant.

Ainsi, dans un milieu fermé, relativement sans doute, puisque chaque jour les portes s'ouvrent pour livrer passage à des « nouveaux » dont l'arrivée est susceptible d'introduire dans la masse des vecteurs sains de bacilles de Löffler, l'explosion d'un seul cas de diphtérie projette à une hauteur inaccoutumée le niveau du pourcentage des porteurs.

En peu de temps, 15 à 20 jours, brusquement le niveau s'abaisse pour la partie la plus saine des écoliers, et, à partir de la 3e semaine, s'équilibre entre 0 et 10 0/0.

Pour la sélection la moins valide, que constituent aussi les éléments les plus jeunes, et qui est enfin celle où l'état sanitaire est le plus difficile à schématiser par suite des mouvements incessants de va-et-vient, la courbe représente moins fidèlement l'image de la menace épidémique, mais nous fournit un nouvel exemple de l'influence classique du cas récent sur l'éclosion simultanée des bacilles dans les gorges.

III. — RECHERCHE DES PORTEURS DE BACILLES DANS UNE PETITE SALLE D'HOPITAL

Ces recherches ont été effectuées parmi les petits malades de la salle Triboulet, du service de M. le docteur Jules Renault, à l'annexe Grancher.

Le recrutement de cette petite salle est un peu spécial. Il n'y a que 12 lits, où l'on soigne les petits de la 2e enfance, de 18 mois à 5 ans. Ce groupement répond à des avantages certains : il réunit en effet des sujets dont la pathologie est un peu spéciale ; les enfants, d'autre part, aiment mieux être réunis suivant leur âge, leurs jeux étant tout différents avant et après la période de passage de 6 à 7 ans.

Mais si la réunion de tels éléments présente de réels avantages, au point de vue spécial qui nous occupe, l'assemblage de sujets si jeunes présente certains risques en cas de maladies infectieuses, les enfants n'ayant pas encore reçu l'empreinte des immunisations. De plus, en ce qui concerne la diphtérie, son évolution, chez le tout jeune enfant, est beaucoup plus brutale.

Pour toutes ces raisons, il était intéressant de rechercher comment se comporterait le petit groupe de la salle Triboulet, lors de l'éclosion d'un cas de diphtérie.

L'occasion se présenta le 7 mai 1913 : une enfant de 3 ans, F... Sylviane, soignée pour suite d'ostéomyélite, fait une angine à début brusque, de nature diphtérique (bacilles longs). La petite malade est passée à la salle Sevestre, pavillon spécial de la diphtérie à l'annexe Grancher. Elle y présenta les jours suivants les signes d'une localisation laryngée, qui nécessita le tubage.

1. — Premier ensemencement collectif (9 mai). — Sur

9 gorges ensemencées, on trouve 3 fois du bacille de Löffler, soit une proportion de 33 0/0 de porteurs.

Il faut remarquer que, tandis que 2 enfants n'hébergent que des bacilles courts, la 3e a dans le pharynx des formes longues et granuleuses, et c'est justement la voisine immédiate de Sylviane.

Celle-ci avait été isolée dès la première constatation de la maladie.

Les autres furent étroitement surveillés, et aucun ne présenta de symptômes d'angine les jours suivants.

II. — Deuxième ensemencement. — L'examen collectif eut lieu un mois plus tard, le 10 juin.

11 enfants en furent l'objet, dont 7 nouveaux et 4 anciens, parmi lesquels la petite malade porteur de bacilles longs, au premier examen. (Cette enfant, atteinte de broncho-pneumonie tuberculeuse et dans un état assez précaire, ne quittant pas son lit, ne risquant donc pas d'aller d'un enfant à l'autre, avait été pour cette raison laissée dans la salle.)

Cet examen en série montre, sur un seul enfant entré le 8 juin, par conséquent 2 jours seulement avant l'ensemencement, la présence de quelques très rares bacilles courts. Il les avait très vraisemblablement apportés du dehors.

Tous les autres, en particulier le porteur de germes du mois précédent, étaient indemnes.

Conclusions. — Le rôle du contact direct est nettement établi par cette courte enquête. D'un autre côté, on peut conclure de nos résultats que les conditions hygiéniques de la salle Triboulet ne sont peut-être pas aussi fâcheuses, au point de vue tout au moins de la diphtérie, que nous aurions pu le supposer au premier abord. Bien que non encore boxée, la salle abrite des enfants très jeunes, sor-

tant peu de leur lit, ne jouant pas en commun au contact direct les uns des autres.

Il a suffi d'écarter la malade initiale, il a suffi que sa petite voisine, porteur de bacilles longs, soit, de par son affection cachectisante, incapable d'aller semer ses germes dangereux, pour voir dans des délais peu prolongés s'éteindre sur place les dangers d'une épidémie.

Il va de soi que c'est à titre purement documentaire, et sous la contrainte d'une stricte observation, que nous n'avons pas, à la salle Triboulet, pris de mesures plus radicales, et que nous ne désirons pas recommander ce mode de procéder en matière de prophylaxie.

IV. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PORTEURS CONVALESCENTS

Ces notes seront courtes, elles n'ont pour but que de donner quelques chiffres à joindre à ceux déjà notés par les auteurs. Sans présenter l'intérêt de recherches répétées à intervalles réguliers comme celles qui précèdent, elles permettent d'apprécier, dans certaines limites, comment, dans nos milieux hospitaliers actuels, avec les méthodes de traitement utilisées, se comporte le bacille diphtérique vis-à-vis du milieu où il se développe et où l'on entre en lutte avec lui. Les documents ci-dessous ont été recueillis tant à la salle Sevestre (pavillon de diphtérie de l'annexe Grancher) qu'au pavillon de diphtérie que dirige le Dr Aviragnet aux Enfants-Malades. Nous le prions de bien vouloir accepter ici tous nos remerciements pour nous avoir si largement ouvert son service.

Les chiffres que nous indiquons présentent une imperfection importante. Ils concernent des enfants examinés à des dates que nous n'avons pu choisir. Ce sont des jalons dans l'histoire des malades, mais ce n'est pas nous

qui avons pu déterminer leur place. Nous avons simplement, dans la plupart des cas, pu ensemencer la gorge des enfants à leur entrée et à leur sortie, mais souvent il ne nous a pas été possible de conserver assez longtemps à l'hôpital les petits porteurs, pour voir disparaître de leur gorge le dangereux parasite.

Aussi, dans les groupements que nous avons faits des sujets examinés, ne voulons-nous faire qu'une constatation: c'est qu'après tant de jours il y a encore ou il n'y a plus de bacilles dans le cavum des malades.

Mais, en particulier dans le cas de persistance, nous ne pouvons dire que c'est la durée maxima que nous avons observée. De même, dans le cas de disparition, nous ne pouvons affirmer ni qu'elle ne date pas déjà de plusieurs jours, ni que, quelques jours après sa constatation, il n'y a pas eu réapparition des germes.

Nous avons vu, après tant d'autres, que les intermittences étaient des plus fréquentes, et nous aurions voulu, à l'exemple de beaucoup d'auteurs, ne laisser partir de l'hôpital que des enfants qui, à deux examens répétés à 8 jours d'intervalle, n'auraient pas recélé de bacilles. Malheureusement, il est impossible de faire accepter cette idée par la majorité des parents, dont l'éducation sur ce point est évidemment tout entière à tenter.

Quoi qu'il en soit, nous citerons sans entrer dans les détails les chiffres que nous avons pu relever dans les conditions indiquées.

Dans le tableau ci-contre, aux colonnes de gauche les chiffres indiquent combien de jours après l'entrée de l'enfant à l'hôpital on retrouvait encore du bacille dans le cavum; dans les colonnes de droite, les chiffres indiquent combien de jours après l'entrée de l'enfant à l'hôpital on ne retrouvait plus de bacille dans le cavum.

74 enfants ont été examinés à cet égard. Tous présentaient à leur entrée dans le service de l'annexe Grancher ou des Enfants-Malades des manifestations graves ou bénignes de la diphtérie des voies supérieures : angines communes,

PORTEURS DE GERMES CONVALESCENTS

DURÉES (EN JOURS) DE :

PERSISTANCE					DISPARITION				
0 à 10 jours	10 à 20 jours	20 à 30 jours	Plus de 30 jours	Dates manquant	0 à 10 jours	10 à 20 jours	20 à 30 jours	Plus de 30 jours	Dates manquant
3	20	28	35		6	20	30	32	
8	18	21	36		10	16	26		
8	20	21	2 mois		9	13	23		
7	18	25			9	19	21		
5	20	22			9	20	21		
9	12	24				16	30		
9	12	23				17	30		
7	11					19	21		
	14					20	22		
	12					15	27		
	18					12			
	15					13			
	14					16			
						13			
8 cas	13 cas	7 cas	3 cas	4 cas		12			
						20			
						15			
						13			
						13			
					5 cas	19 cas	10 cas	1 cas	4 cas

grave ou légère, angines malignes à forme toxique ou toxi-infectieuse, coryza et croup, etc...

Sur ces enfants, aux dates portées dans les colonnes, **35** étaient encore porteurs de bacilles, 39 ne l'étaient plus.

Il faut retenir que plus de la moitié de ces dates (celles concernant l'annexe Grancher et une grosse partie de celles concernant les Enfants-Malades) s'appliquent à des enfants sortants.

Dans **8 cas**, le bacille *persistait* de **0** à **10** jours ;
dans **13** cas, de **10** à **20** jours ;
dans **7** cas, de **20** à **30** jours ;
dans **3** cas, **plus de 30** jours.

On voit donc, si l'on tient compte de la durée moyenne du séjour des petits diphtériques à l'hôpital (15 jours à 3 semaines), que souvent, et cela contre l'avis des médecins, des porteurs de germes sont remis en circulation.

Dans **5** cas, le bacille *avait disparu* en **5** à **10** jours ;
19 fois, en **10** à **20** jours ;
10 fois, de **20** à **30** jours ;
une fois, en **32** jours.

Il ne nous a pas été donné, dans ces examens, de faire des constatations de très longues durées de persistance ; on sait qu'elles ne sont pas rares, et les revues sur la question sont à cet égard très instructives.

Les chiffres les plus élevés que nous avons pu noter ne prouvent pas grand'chose ; ils correspondent simplement à des formes graves ayant obligé les enfants à un plus long séjour à l'hôpital.

D'après nos notes mettant en regard les diagnostics et les constatations bactériologiques, il ne semble pas y avoir de corrélation importante entre la gravité de la forme observée, la quantité de sérum antidiphtérique injectée et la survivance des germes. Ces constatations viennent à l'appui des constatations antérieurement faites.

Un point sur lequel il faut insister est que *près de la moitié* des enfants restant porteurs de bacilles malgré les injections curatives de sérum, il ne faut pas songer à ériger la méthode des injections préventives en règle absolue de prophylaxie sociale.

V. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PORTEURS EN MILIEU ÉPIDÉMIQUE FAMILIAL

Nos résultats ont été obtenus par prélèvements faits sur les familles des petits diphtériques du pavillon Sevestre.

Grâce au dévouement intelligent du personnel de la salle Sevestre, qui comprenait très bien la portée pratique de ces examens, nous avons pu obtenir de l'entourage direct des enfants qu'on soignait dans le service que les parents, les frères et sœurs, et assez souvent les camarades de jeux des petits malades nous soient amenés à l'hôpital, où la surveillante et ses infirmières procédaient elles-mêmes, suivant nos indications, aux ensemencements.

Ces examens portent globalement sur l'entourage familial de **44** enfants.

Sur **41 parents**, **8** seulement ont été trouvés porteurs de germes ; **33** fois, ils étaient indemnes. Ainsi, dans **19,5 O/O** des cas, il y a hébergement du bacille ; tandis que dans **80,5 O/O** il est absent.

C'est presque toujours la mère qui abrite l'hôte dangereux. Ce qui est évidemment surprenant, c'est qu'on ne le rencontre pas beaucoup plus souvent, si l'on songe à l'état d'ignorance et d'incurie vraiment terrifiantes de ces malheureuses, dont la plupart nous arrivent, tenant à la main leurs enfants, souvent portant leur dernier-né dans leurs bras et essuyant alternativement du même mouchoir leurs yeux gonflés de larmes et le jetage virulent du petit malade dont elles vont se séparer.

Il est de toute évidence, si l'on rapproche le faible pourcentage des porteurs adultes des chiffres beaucoup plus élevés qu'on trouve chez les enfants, frères, sœurs, camarades, qu'il y a, à la base de cette divergence, une question

d'immunité acquise pour les plus âgés, à acquérir pour les plus jeunes.

Sur 58 enfants de l'entourage direct des diphtériques, nous avons trouvé 32 fois le bacille, soit dans 55,17 0/0 des cas ; au contraire, dans 44,83 0/0 des cas, soit sur 26 enfants, les constatations furent négatives.

Cette proportion si élevée n'a rien de surprenant, étant donné le milieu où on l'observe. La promiscuité, l'absence d'hygiène et de soins, l'ignorance et la misère sont les principaux facteurs du problème ; la solution réside évidemment ailleurs que dans des prescriptions médicales.

2 exemples tirés des documents dont nous n'avons cité que les chiffres globaux montreront d'une manière frappante l'influence du savoir, de la prophylaxie, de la propreté et de l'isolement sur la diffusion des germes dans l'entourage des malades.

Ils concernent 2 familles que nous rapprochons pour les opposer :

La première était celle d'un jeune enfant amené dans le service à la période asphyxique d'un croup, pour lequel il fut tubé, à toute extrémité, par notre collègue du service. — Le petit malheureux avait 4 sœurs. Sur TOUTES LES QUATRE nous pûmes recueillir le bacille.

La deuxième est celle d'un autre de nos collègues, que nous avons eu l'occasion de suivre au cours d'une diphtérie. Les 5 personnes dont nous avons ensemencé la gorge dans son entourage immédiat étaient TOUTES indemnes.

Au point de vue des *formes bactériennes* qu'on peut isoler, tantôt il s'agissait de la même forme chez le malade et le porteur, tantôt de formes différentes. Pour la *virulence*, tantôt les bacilles, de même aspect extérieur, avaient une virulence analogue chez les malades et les vecteurs, tantôt

au contraire les bacilles des derniers étaient beaucoup moins virulents.

Quelles déductions tirer de ces faits, sinon :

1° que le même bacille, en se développant sur des milieux différents, y a pu acquérir des degrés de virulence variables ?

2° qu'il y a dans chaque organisme des réactions différentes au développement d'un même bacille, expliquant les variations de ses effets suivant les individus ?

Mesures prophylactiques. — Des enfants porteurs de germes que nous avons pu examiner, les uns ont pu être hospitalisés dans le service de l'annexe Grancher, les autres ont été gardés par leurs parents.

Ceux qui sont restés n'ont pas été injectés, mais sont restés isolés sous surveillance active, jusqu'à disparition des bacilles. Nous avons pu, pour quelques-uns, faire quelques recherches biologiques intéressantes.

Pour les derniers, certains ont pu être injectés, les autres s'y sont refusés.

C. — Conclusions pratiques et théoriques.

Nous devons maintenant essayer de conclure de l'ensemble des faits épidémiologiques relatés par les auteurs et de ceux que nous avons pu rassembler nous-mêmes.

Avant-propos.— Mais avant de faire les déductions terminales, il nous paraît bon d'insister sur un point important.

Nous aurions bien voulu, ajoutant à l'histoire de nos porteurs sains, convalescents, familiaux, des faits personnels, faire un chapitre destiné spécialement aux enfants atteints de maladies infectieuses autres que la diphtérie et

porteurs de germes diphtériques, mais nous avions trop peu de matériel à signaler.

La question nous paraît cependant d'importance, et elle doit être ici discutée avant la conclusion.

Malades non diphtériques porteurs de bacilles de Loeffler. — Tous les pédiâtres connaissent bien l'importance des associations morbides chez l'enfant.

Nous ne voulons pas envisager les cas de contagion intérieure, dont la fréquence a beaucoup diminué depuis l'isolement systématique et l'installation des boxes dans les services hospitaliers.

Nous voulons seulement insister sur la coexistence bien connue et si fréquente de la diphtérie et de certaines fièvres éruptives, scarlatine et *rougeole* surtout.

Dans la plupart des cas, il ne saurait être question de contagion intérieure : la diphtérie n'est transmissible, cela est hors de discussion, que par contact direct, et on peut affirmer que sa contagiosité est relativement modérée. Si l'on veut expliquer comment elle éclate dans les salles de rougeoleux ou de scarlatineux, c'est que, le plus souvent, il y avait dans ces salles des porteurs de germes.

La présence du bacille diphtérique dans le pharynx des scarlatineux et des rougeoleux est extrêmement fréquente; nous ne saurions insister sur ces faits sans tomber dans la banalité.

Aussi devrait-on, dans l'étude des porteurs de germes, réserver une place tout à fait à part aux porteurs atteints d'une maladie infectieuse, en particulier aux enfants atteints de fièvres éruptives. On pourrait les appeler « porteurs fiévreux ». La proportion des résultats positifs dans ces cas est si considérable qu'elle dicte cette division.

C'est d'ailleurs de cette constatation qu'est née la prati-

que des injections préventives aux enfants reçus dans les quartiers de contagion de nos hôpitaux.

Ainsi nous apparaît la nécessité de mieux mettre en lumière, parmi les porteurs non diphtériques du bacille de Löffler, la division entre les sujets atteints ou non de maladies contagieuses.

C'est du reste ce qu'avait fait Lemoine dans l'enquête qu'il relate à la Société médicale des hôpitaux (1910).

Il a trouvé chez les rougeoleux un pourcentage de 35 à 4 o oo de résultats positifs.

Armand Delille, aux Enfants-Malades, arrivait au chiffre de 42 o/o.

Dans l'exposé des conclusions, bien des problèmes seraient à soulever, que nous nous contenterons d'effleurer.

I. Au point de vue pratique. — Nous envisagerons, éclairés à la lueur des travaux épidémiologiques :

1. Ce qu'il faut penser de l'étiologie de la diphtérie
2. et de sa prophylaxie.

II. Au point de vue théorique. — Nous rechercherons ensuite, en raisonnant hypothétiquement, les raisons de la résistance individuelle, effleurant les grandes questions de l'immunité, de l'ubiquité des germes, et ces notions serviront ainsi de préface et d'introduction à l'exposé des faits biologiques notés dans la deuxième partie de ce mémoire.

I. — CONSIDÉRATIONS PRATIQUES SUR L'ÉTIOLOGIE ET LA PROPHYLAXIE DE LA DIPHTÉRIE

Voulant surtout conclure des faits déjà relatés, nous ne ferons que signaler l'influence des objets, des locaux, de l'eau, du lait, dont le rôle a pu à juste titre être invoqué, mais sans grand rapport avec notre sujet.

De même, en ce qui concerne les relations qui unissent la diphtérie aviaire et la diphtérie humaine, objet de discussions récentes au dernier congrès de pathologie générale.

Par contre, de l'étude des porteurs convalescents, précoces et sains, il résulte très clairement que c'est le plus souvent par leur intermédiaire que s'effectue la contagion.

Aussi convient-il :

1° de s'appliquer dans les mesures de lutte contre la diphtérie à s'opposer à la diffusion des germes par les porteurs ;

2° de supprimer si possible les germes véhiculés.

A. **Mesures de prophylaxie visant le porteur.** — Il suffira ici de signaler les mesures préconisées :

1. *Porteurs convalescents.* — On tâchera de les conserver à l'hôpital ou à la chambre jusqu'à la disparition des germes qui aura dû être constatée au moins à 2 ou 3 examens consécutifs.

Cela n'est pas toujours facile.

2. *Porteurs sains.* — Ici le problème est beaucoup plus ardu.

Si l'on arrive relativement facilement à isoler à la caserne des soldats, soit par porteurs, soit, comme Job le proposait récemment, par unités (compagnie, par exemple), il est extrêmement difficile en ville et à l'hôpital de faire comprendre à des sujets sains tout l'intérêt qu'il pourrait y avoir à suspendre pendant un temps indéterminé leur activité et leur vie de tous les jours. On se heurte là à des difficultés presque insurmontables.

Heureusement, le porteur sain ne conserve généralement pas très longtemps de bacilles virulents dans les cavités naso-pharyngiennes.

En tous les cas, il faut, avec Drigalski, insister sur le rôle social merveilleux que peut assumer le médecin d'école dans la lutte anti-diphtérique, par les mesures scolaires qu'il peut sagement dicter, par l'isolement des suspects et l'examen bactériologique de l'entourage familial de ces enfants, qu'on obtient mécaniquement, quand les parents viennent les voir.

Les bacilles transportés par les vecteurs ne sèment guère, a-t-on dit, la diphtérie que parmi des sujets affaiblis. On a également soutenu l'utilité de l' « état de maladie » pour qu'un bacille isolé d'une gorge puisse produire des cas de contagion.

Dans une discussion à la Société médicale des hôpitaux (25 février 1910), M. Martin, répondant à M. Lemoine, qui s'était fait le défenseur de cette doctrine, rappelait le danger d'introduire des porteurs de germes, « même non malades », parmi des rougeoleux.

Soutenir que la virulence des bacilles, comme le faisait M. Lemoine, est généralement nulle chez le porteur sain, est peut-être un peu schématiser les faits.

Nous-mêmes avons pu, à plusieurs reprises, isoler des gorges de sujets sains des races microbiennes tuant assez rapidement le cobaye. (Ces sujets, enfants teigneux, n'avaient aucun signe clinique de diphtérie.)

Quoi qu'il en soit des difficultés soulevées par l'isolement, il constitue la mesure la plus efficace à opposer à l'extension de l'épidémie.

B. **Mesures de destruction du germe.** — Nous signalerons, sans y insister, la *désinfection* des locaux et objets contaminés. Il est superflu d'y insister.

Il est superflu aussi d'en montrer le caractère incomplet si des porteurs doivent continuer à occuper les endroits primitivement infectés.

Pour remédier à cette insuffisance, certains auteurs allemands préconisent la désinfection répétée (bihebdomadaire : Drigalski.) Il est inutile de montrer le caractère peu pratique, et inapplicable en France, de ces mesures.

La lutte contre le germe, *chez le porteur*, soulève des problèmes beaucoup plus importants, et qui n'ont peut-être pas encore reçu de manière définitive la véritable solution qu'ils comportent.

On peut se proposer de détruire le bacille chez le porteur, non seulement *pour protéger la collectivité*, mais encore, chez des rougeoleux par exemple, *pour le protéger lui-même.*

Choix des moyens de destruction.

Pour détruire le germe, on s'adressait autrefois à des topiques, dont l'expression la plus connue était réalisée par le mélange de Gaucher.

Puis est venue l'ère de la sérothérapie, et, préoccupé uniquement de guérir la maladie, on a dans ce but utilisé la merveilleuse thérapeutique que l'on doit au génie de Behring et de Roux.

A l'examen des gorges des malades de nos hôpitaux (on trouvera dans les pages antérieures des chiffres suggestifs à cet égard), on voit que, *dans la moitié des cas environ,* quand ils quittent après 15 jours à 3 semaines leur service, ils ne sont plus porteurs de germe.

Donc dans 50 o/o des cas, on a détruit le bacille, ou, plus exactement, *on a guéri la maladie*, et *le bacille a disparu.*

Il est évident que si l'on rapprochait ces cas de ceux si nombreux où la diphtérie éclatait dans les pavillons de contagion, l'idée d'injecter prophylactiquement tous les petits malades à l'arrivée devait fatalement venir à l'esprit.

Elle vaut qu'on la discute et qu'on en résume tout au moins l'histoire :

Les injections préventives de sérum antidiphtérique. — En 1894, Roux, Martin et Chaillou les préconisent.

Moizard, Martin, Netter, Guinon et beaucoup d'autres relatent les succès qu'ils ont obtenus dans des épidémies, succès indéniables d'ailleurs.

La thèse de Mathé (1901) constitue un document intéressant sur cette question.

A l'étranger des publications s'amassent sur elle.

A l'Académie de médecine, Netter, Bourges et Bergeron enlèvent à l'unanimité l'approbation de leurs collègues.

Löffler montre que l'injection préventive confère une immunité durable pendant 20 à 30 jours.

Comby, Züppinger défendent le bien fondé de la méthode.

Laplace, dans une thèse récente (1905), montre que le licenciement des écoles, par la désinfection des locaux, n'apporte aucun résultat, tandis que les injections sériques arrêtent l'extension de la dipthérie.

Musy (1906) émet la même idée.

Plus récemment, Leibovici, exposant dans son travail (1908) les idées de M. Lesage, combat les « sérophobes ». Il préconise hautement l'extension de la prophylaxie sérique et distingue, tout en les recommandant toutes deux, la *prophylaxie éventuelle* ou d'*urgence*, par laquelle on cherche à protéger les sujets qui ont été au contact de diphtériques, et la *prophylaxie systématique*, par laquelle on cherche à protéger tous les éléments menacés d'une collectivité.

Enfin, dans « La sérophylaxie » (1), on trouvera la revue la plus récente de la question, où sont exposées les idées de Lesieur en faveur des injections systématiques dans les écoles en instance d'épidémie.

(1) Monteux, Th. Lyon, 1913.

Telle est, dans ses très grandes lignes, l'histoire des injections préventives, en ce qui concerne les avantages qu'on leur a reconnus.

Ces dernières années, quelques auteurs les ont attaquées, les uns sans mettre dans leurs critiques la pondération et le respect qu'aurait dû mériter, dans la moindre de ses applications, le petit flacon d'antitoxine, les autres apportant à leur réserve des arguments raisonnables, tirés des faits biologiques d'acquisition relativement récente, et aussi des contingences de la vie de chaque jour et des impossibilités où elles peuvent placer l'hygiéniste.

En effet, si les grands travaux que nous citions au début de ce chapitre ont légitimé la pratique de la sérophylaxie, qui a rendu et rendra encore les plus grands services, il reste à envisager s'il est possible de généraliser leur emploi et dans quelle mesure il est nécessaire de le faire (1).

1° De même que l'isolement rigoureux et suffisamment prolongé des porteurs est impraticable, de même *il est impossible* d'injecter préventivement, pendant un temps suffisamment long, toutes les personnes de l'entourage des diphtériques.

Pour les collectivités nombreuses, comme le font remarquer Job et Roussel, visant surtout les casernes, on voit survenir un facteur empêchant d'ordre secondaire, mais cependant capital : c'est la quantité même de sérum nécessaire. (Pour immuniser un régiment d'infanterie, il faudrait 40.000 centimètres cubes de sérum.)

Cela seul suffit à empêcher l'emploi systématique et généralisé de ces injections dans la prophylaxie de la diphtérie.

Une autre difficulté provient de la nécessité de *répéter*

(1) Tous les développements qui suivent sont empruntés à peu près textuellement à *Paris-Médical*, du 2 août 1913 : Weill-Hallé et P.-P. Lévy. Sur la prophylaxie de la diphtérie.

les injections, si l'on veut se mettre à l'abri de contagions nouvelles. Cette notion est bien connue, et les auteurs partisans de la méthode préconisent les réinjections des sujets tous les quinze jours ou toutes les trois semaines.

Cela n'est, d'ailleurs, pas superflu, et nous avons récemment eu l'occasion d'observer un cas de mort par diphtérie chez un porteur de bacilles, enfant de onze ans, injecté préventivement un mois auparavant et qui, mal surveillé par sa famille, fut ramené à l'hôpital, alors que son état le mettait hors des ressources de la thérapeutique.

2° Et d'ailleurs, si l'on en accepte la possibilité, est-il souhaitable d'ériger en règle absolue la pratique des injections préventives? On leur fait les objections suivantes, que nous ne ferons qu'énoncer :

Si l'on se propose par l'injection de protéger le porteur sain, on y arrive, c'est un fait certain : on le met à l'abri de la contagion pendant un laps de temps d'environ trois semaines.

Pour le porteur convalescent, le problème est déjà plus complexe : certains de ces sujets, traités cependant dès le début, conservant parfois très longtemps le bacille dans le pharynx; certains, même traités dès le début, étant plus tard atteints de paralysie ; d'autres restant longtemps intoxiqués malgré leurs injections. Dans tous ces cas, on est en droit de suspecter très fortement comme cause de ces accidents la persistance des bacilles constatés par l'ensemencement, et contre lesquels le sérum est resté insuffisamment efficace.

Si l'on se propose de protéger la collectivité, on ne le pourra évidemment que pour un temps donné, et, puisque les bacilles persistent chez certains individus malgré le sérum, les porteurs sains laissés en liberté, protégés individuellement

pendant trois semaines, n'en continuent pas moins d'héberger et d'essaimer le bacille.

Ainsi, dans les grandes collectivités, la sérothérapie préventive paraît peu utilisable, voire même insuffisante. Il faut à cet égard savoir en limiter les applications.

Quant aux *inconvénients* qu'elle peut offrir, ils sont d'ordres multiples, et nous les résumerons rapidement ici. Nous laissons de côté les petits troubles que peut déterminer, chez tout individu, une injection de sérum étranger, réaction thermique, réactions cutanées ou articulaires, variables suivant le trajet, parfois assez pénibles, généralement inoffensives. Néanmoins, les injections pratiquées systématiquement sur une grande masse d'individus peuvent affecter certains malades, tuberculeux, albuminuriques, pour qui ces petits incidents peuvent prendre une certaine importance. De plus, l'injection préventive met le sujet traité dans un état d'anaphylaxie (Ch. Richet), d'allergie (von Pirquet), dont le moindre inconvénient est de provoquer, lors d'injections ultérieures, si elles deviennent nécessaires, des accidents sériques plus fréquents, parfois assez impressionnants, exceptionnellement dangereux. Parmi ces derniers, nous faisons allusion aux pseudo-phlegmons qu'on n'observe que chez des sujets réinjectés, phénomènes d'Arthus généralement d'évolution bénigne, accompagnés, dans des exemples très rares, de gangrène locale, ayant pu dans les cas d'Aviragnet et Hallé, dans un cas de Boulloche, entraîner même la mort. Si nous mentionnons ces faits, c'est moins pour en tirer argument contre la méthode que pour ne pas paraître les avoir ignorés. Il est incontestable, en effet, que l'extrême rareté d'accidents si graves ne saurait avoir de valeur réelle en regard des nombreux sujets à qui la sérothérapie préventive justifiée a épargné une contagion très vraisemblable.

Le plus grand inconvénient de la sérothérapie préventive serait peut-être l'insuffisance thérapeutique des injections de sérum nécessitées par une diphtérie véritable évoluant chez un sujet antérieurement injecté. On sait, en effet (von Pirquet et Marfan, Weill-Hallé et H. Lemaire) que l'état d'anaphylaxie ou d'allergie donne au sujet envisagé la faculté d'éliminer le sérum étranger, et par suite l'antitoxine *dans des délais raccourcis*. Tandis qu'une première injection de sérum immunise pendant trente jours environ, une injection pratiquée dans l'état d'allergie, état qui se prolonge des mois et des années, ne donnera plus qu'une immunité de vingt, quinze et même cinq à six jours dans certaines circonstances.

Si l'on oppose à ces délais la durée de persistance du bacille dans la gorge, on admettra sans peine l'inefficacité de la sérothérapie dans ces circonstances. Des cas, fort instructifs à cet égard, se trouvent rapportés dans un travail de Francioni, auquel on se reportera avec intérêt.

Cette courte esquisse des inconvénients de la méthode, qui, pour être réels, n'en sont pas moins exceptionnellement inquiétants, n'est pas inutile pour expliquer comment elle peut être appliquée, selon les auteurs et selon les milieux, avec plus ou moins de rigueur.

Si nous interrogeons les médecins chargés, à Paris, de services de diphtérie, nous voyons les uns, avec Martin, Netter, Triboulet, Barbier, Lesage, accepter dans toute son ampleur la pratique des injections préventives appliquées presque indifféremment à tous les enfants hospitalisés, et en tout cas à *tous* les enfants des pavillons de contagieux non diphtériques. Au contraire, pour Marfan, Aviragnet, Boulloche, cette méthode mérite des tempéraments et l'injection préventive ne doit être appliquée que dans des circonstances bien déterminées, soit par l'absence de surveil-

lance au voisinage de diphtériques, soit par l'apparition de plus d'un cas et la crainte d'épidémie dans une agglomération d'enfants ou dans une salle de malade.

Cette divergence dans la pratique permet précisément de percevoir la difficulté de la question.

Tout malade doit recevoir le remède approprié à sa maladie; si ce remède a un pouvoir préventif, tout sujet dûment menacé doit le recevoir. Contre ces propositions, rien ne prévaut, et la crainte d'inconvénients plus ou moins désagréables n'arrêterait personne. En dehors de ces cas, il est évident que ces inconvénients reprennent toute leur importance, si on les compare aux risques devenus lointains à leur tour.

Il nous paraît que, dans cette question, ce qu'il faut pardessus tout, c'est se mettre dans la possibilité d'agir, le cas échéant.

Si le danger existe ou menace, on recourt aux mesures nécessaires, même gênantes ; s'il paraît plus éloigné, on se borne, sans agir provisoirement, à rester prêt à agir. Et ici, une condition est de toute première, de toute évidente nécessité : c'est la *surveillance effective*. C'est elle qui permet de juger de l'inutilité ou de la légitimité de la mesure à prendre. C'est donc suivant que la surveillance du milieu sera possible ou impossible, facile ou difficile, pratique ou impraticable, qu'on fera ou qu'on ne fera pas d'injections préventives dans les milieux suspectés. En un mot, l'*éclectisme* doit être à la base du raisonnement du médecin.

Ces préceptes posés, il reste à les appliquer, en mettant en valeur les principaux éléments du problème.

Nous les énoncions au début de cet exposé. Ce que l'on veut éviter, c'est : 1° la contagion de sujet diphtérique à sujet sain ou malade; 2° la contagion de sujet non diphtérique, mais porteur de bacilles, à sujet sain ou malade.

La distinction entre vecteur diphtérique ou vecteur non diphtérique est importante, puisque c'est surtout par les cas de diphtérie que s'effectue la contagion. — La distinction entre récepteur sain ou malade est importante également, puisque ce sont les sujet malades, et en particulier certaines catégories de malades, qui sont atteints par la contagion.

On retrouvera, sans qu'il soit nécessaire de les marquer au passage, tous ces grands facteurs dans les formules suivantes adoptées au point de vue de l'hygiène publique par M. Jules Renault et qui, tout en répondant pleinement aux exigences de la prophylaxie, — leur application donnant un sentiment de grande sécurité, — réduisent au minimum les ennuis à imposer soit aux familles, soit aux collectivités dont les membres sont volontiers enclins à n'accepter les inconvénients des mesures de protection que si elles apparaissent, non seulement utiles à l'occasion, mais encore tout à fait nécessaires,

1° Dans les familles. — a) *Si la surveillance est facile*, répétée (comme dans les milieux aisés, instruits, où l'isolement est réalisable), pas d'injections préventives, sauf aux nourrissons, chez lesquels la diphtérie est d'évolution plus grave et de dépistage souvent plus malaisé ;

b) *Si la surveillance est difficile* (comme dans les familles pauvres où le médecin n'est pas toujours appelé assez souvent, où l'isolement est impraticable et l'hygiène défectueuse), on fera l'injection préventive systématique.

2° Dans les écoles et les pensionnats. — Ici la surveillance est souvent difficile.

L'éclosion d'un cas isolé de diphtérie mettra le médecin en éveil. S'il s'en produit un deuxième, il injectera sans tarder tous les enfants.

3° A l'hôpital. — La surveillance est réalisée à son maxi-

mum et le chef de service a véritablement sous les yeux et bien en main tous ses petits malades.

Ce n'est que s'il y a une menace d'épidémie qu'on injectera tous les enfants. Et, pratiquement, il y a menace lorsque, dans une salle non boxée, on constate deux cas rapprochés de diphtérie.

L'application de la sérothérapie préventive sera plus rigoureuse dans les salles d'enfants très jeunes où la diphtérie est plus à redouter qu'ailleurs. L'apparition d'un cas suffira, en salle non boxée, pour que tous les enfants reçoivent du sérum.

De même pour une salle de rougeoleux.

Ces conclusions nous paraissent en pratique devoir être adoptées. Ces mesures sont dans tous les cas d'autant plus faciles à prendre qu'elles ne nécessitent aucun travail délicat et compliqué.

Si, dans un but d'étude, on veut se livrer à des recherches plus précises et aussi plus longues, telles que l'ensemencement collectif et hebdomadaire des gorges, et faire une revision plus complète de l'état bactériologique d'un groupement en surveillance, on peut se convaincre que la présence de porteurs de germes dans une école, si elle incite à ne pas se départir d'une sage méfiance, ne présage pas forcément la menace prochaine d'une épidémie. Ces faits sont d'ailleurs bien connus, et nous avons pu en vérifier l'exactitude, non seulement dans une école, mais même dans une salle boxée de rougeoleux, où à plusieurs reprises la présence de porteurs de germes a pu être notée sans qu'ait éclaté de diphtérie ni sur les porteurs ni sur les autres malades. Aussi nous paraît-il que, même pour cette maladie, les injections préventives *systématiques* ne sont indispensables.

Pour conclure, nous dirons qu'il nous paraît inutile de

pratiquer l'emploi *systématique* et généralisé de l'injection préventive, mais qu'il faut la réserver à des cas déterminés et que, de toute manière, toute solution à cette question est subordonnée à l'état de surveillance effective des milieux confiés au médecin. Au surplus, si, par suite de certaines circonstances, le doute subsiste dans son esprit, il devra se décider dans le sens de la prophylaxie sérique.

Nous ne pouvons nous étendre davantage sur les applications à la lutte antidiphtérique des injections de sérum antitoxique.

Nous l'avons vu, celui-ci est, dans nombre de cas, sans action sur la persistance des germes dans le pharynx des malades et des porteurs.

Cela étant, ne doit-on pas tenter de supprimer le bacille par d'autres moyens ? — Evidemment on doit l'essayer.

2 groupes de moyens s'offrent pour réaliser ces desiderata, tant chez les convalescents que chez les porteurs, à quelque catégorie qu'ils appartiennent.

1° les moyens antiseptiques habituels ;

2° la sérothérapie *antimicrobienne*.

1° Moyens antiseptiques. — Eau oxygénée, acide citrique, collargol et nitrate d'argent, topiques iodés ont été essayés et ont parfois donné satisfaction.

Löffler a préconisé un mélange : alcool-toluol-menthol-sesquichlorure de fer.

La pyocyanase, les pulvérisations de staphylocoques en cultures ne donnent pas de bons résultats.

Les médecins militaires, en France, utilisent volontiers la méthode que Vincent et Bellot appliquaient à leurs porteurs de méningocoques :

Solution avec :

Iode	20
Gaïacol	2
Ac. thymique	0, 50
Alcool à 60°	200

pour 4 à 5 inhalations par jour, auxquelles on adjoint des badigeonnages à la glycérine iodée au 1/30 et des gargarismes à l'eau oxygénée.

Aux moyens de lavages et d'antisepsie locale préconisés depuis longtemps, M. Robert Rendu a proposé récemment d'adjoindre le traitement de la diphtérie par l'air chaud, qui détruirait *in situ* les bacilles sans dommages pour le malade. Ce moyen serait-il applicable au point de vue prophylactique ? Cela est peu probable. Cette pratique peut présenter des avantages dans le traitement de la diphtérie, en détruisant une grande quantité de germes et en agissant favorablement sur la muqueuse ; mais il est à présumer qu'elle ne saurait atteindre tous les bacilles cantonnés dans les cryptes amygdaliens et le cavum nasopharyngé.

Relativement aux *sérums*, il faut ici indiquer (mais nous ne pouvons y insister) les sérums thérapeutiques, à double action : non seulement *antitoxiques*, mais encore *antimicrobiens*.

Les essais de Podwissotzki, Wassermann, Lipstein n'ont pas donné de résultats définitifs. De même, les recherches d'Ivo Bandi et de l'école italienne.

En Italie, on utilise couramment, dans le traitement de la diphtérie, le sérum bivalent de l'Institut Toscan de Sienne.

En France, on prépare à l'Institut Pasteur du sérum bivalent (à la fois antitoxique et antibactérien) qu'on expérimente actuellement dans quelques services.

On connaît les essais pratiqués avec les pastilles de sérum antimicrobien de Martin pour détruire *in situ* les bacilles

de Löffler. On a obtenu de bons résultats, ainsi qu'en témoignent Martin, Dopter, Sicard, Roussel, Lesterlin et Sicre.

2 observations récentes de Darré, Dujarric et Rouché attestent également l'influence salutaire des badigeonnages et des instillations nasales de sérum antibactérien.

Mais les échecs sont également nombreux et M. Martin les explique par la présence des cryptes amydaliens, du cavum, des cavités dentaires cariées, qui constituent des anfractuosités où se terre le Löffler, si profondes et inabordables qu'il est impossible à la gomme sérifère de les y toucher.

Il faudrait évidemment que l'on parvînt à obtenir un sérum franchement bactéricide par injections hypodermiques ou intraveineuses.

Quant aux tentatives de *vaccination*, elles n'ont pas non plus, à l'heure présente, pu faire suffisamment leurs preuves pour passer dans la pratique courante.

Les tentatives d'immunisation de Dzergowski et Boldirew constituent des essais remarquables et courageux, mais sans effet pratique.

Des recherches sur les combinaisons de toxine et antitoxine, antitoxines et corps microbiens, sur les endotoxines bactériennes sont poursuivis un peu partout et aboutiront sûrement à des conclusions théoriques du plus haut intérêt, probablement aussi à des sanctions pratiques et thérapeutiques.

Les vaccins de Bandi et Gagnoni n'ont pas reçu la consécration du succès.

Parmi les faits récents, il faut signaler les essais de Petruschky, relatifs tout spécialement aux porteurs de germes, qu'il aurait réussi à stériliser dans nombre de cas par des frictions et par des piqûres sous-cutanées d'émulsions de corps bactériens.

Enfin, Behring vient d'annoncer qu'il avait résolu le problème de la vaccination antidiphtérique.

Il nous est bien difficile de juger une médication qui n'a pas encore reçu la sanction de la pratique, et dont on ignore encore si elle est dépourvue de tout inconvénient. Si, cependant, les essais qu'on va tenter de sa méthode répondent aux espoirs que suscite, à juste titre, le nom de son promoteur, la vaccinothérapie antidiphtérique pourra modifier sur bien des points la défense sociale contre l'extension de la diphtérie.

II. — CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES

C'est à la pathogénie de la diphtérie que doit se rapporter cette partie de notre discussion, dans laquelle nous voudrions étudier les conditions de développement des microbes dans l'organisme, et comment celui-ci se défend contre l'assaut microbien.

L'examen des notions déjà acquises sur l'immunité dans la diphtérie nous paraît indissolublement lié à l'étude des réactions humorales au cours de l'infection ou de l'intoxication par le bacille de Löffler; ou simplement chez les porteurs de ce germe redoutable.

Comme nous avons consacré à l'ébauche de cette étude la 2e partie de ce travail, il est logique que ces notions y figurent, leur servant de préface.

DEUXIÈME PARTIE

CONCEPTIONS PATHOGÉNIQUES DE LA DIPHTÉRIE

RÉACTIONS DE L'ORGANISME CONTRE LE BACILLE DE LÖFFLER

INTRODUCTION — DIVISION

Nous nous proposons dans ce chapitre non pas d'exposer complètement tous les problèmes que peut soulever la pathogénie de la diphtérie, mais simplement d'apporter quelques faits relatifs à la notion de la résistance de l'organisme à l'attaque microbienne et à la notion d'immunité naturelle.

Au cours des recherches sur la présence de toxine ou d'anticorps dans le sang des diphtériques, des porteurs de germes ou de simples sujets témoins, nous avons été amenés à faire quelques constatations sur la réaction normale de l'individu non diphtérique aux antigènes dérivés du bacille de Löffler.

Nous espérions pouvoir fournir ici une moisson de résultats beaucoup plus copieuse (et portant sur beaucoup plus d'expérimentation) que ceux qu'on y pourra lire. S'il n'y en a pas davantage, cela tient à la durée considérable des examens de ce genre, au déchet expérimental obligeant à rejeter nombre de faits entachés d'erreur, et à la nécessité de n'accepter parmi les faits recueillis que ceux qui ont subi des contrôles suffisants pour en affirmer la réalité.

Dans tout ce qui touche à la réaction de fixation, il faut en effet laisser la place prépondérante aux expériences de contrôle, et le nombre des témoins doit toujours dépasser de beaucoup celui des matériaux dont on veut connaître la réaction.

Aussi n'avance-t-on dans la collection de faits nécessaires à l'établissement de la conviction qu'avec une extrême lenteur, et en se gardant à chaque pas de l'erreur.

Nous n'avons voulu, pour le moment, exposer ici, des dispositifs expérimentés, que ceux qui nous semblaient démonstratifs, laissant provisoirement de côté les faits insuffisamment établis.

On trouvera dans cet exposé des investigations relatives :

1° aux réactions biologiques de l'organisme à l'action du bacille diphtérique ;

2° aux applications que nous pensons pouvoir déjà en tirer.

1° La présence dans le sang et les humeurs de toxine et d'antitoxine nous paraît pouvoir être décelée par la réaction de fixation, sous certaines réserves ;

2° Nous nous proposons de l'appliquer :

1. au diagnostic de la diphtérie ;

2. à la différenciation du bacille diphtérique et du pseudo-diphtérique ;

3. à la notion de résistance à la diphtérie du malade diphtérique, du porteur de germes diphtériques, du malade non diphtérique, du sujet sain, de l'animal sain ou inoculé.

Les liquides de l'organisme étudiés ont été : le mucus du cavum naso-pharyngien, le sang, les urines.

Nous ne traiterons ici que des recherches concernant le sang, n'ayant pas encore pour examiner les 2 autres liquides une technique assez fidèle.

A. — CONSTATATIONS ANTÉRIEURES DE PRODUITS BACTÉRIENS, TOXIQUES OU ANTITOXIQUES, DANS LE SÉRUM DES MALADES

Les constatations de microbes dans la circulation ont été rares, mais elles sont de connaissance classique.

Sur le cadavre, Frosch a trouvé 10 fois la généralisation du bacille.

Barbier, également sur le cadavre, a fait les mêmes constatations. Sevestre et Martin ont montré que, dans ces cas, la généralisation s'effectuait *post mortem*.

Les recherches de Richardière, Tollemer et Ulmann en 1898 admettent la possibilité de diffusion du germe dans la circulation, du vivant du malade.

D'ailleurs, expérimentalement, on a pu le retrouver dans la circulation des animaux infectés.

Des constatations analogues ont pu être faites dans l'urine, comme le prouvent les observations de Smith, de Barlow (1898), les faits que rapporte Zacchiri dans sa thèse (4 fois sur 20 urines centrifugées).

Enfin, la communication récente de Conradi et Bierast (1912) tend à prouver que la bacillurie löfflérienne serait beaucoup plus fréquente qu'on ne le croyait autrefois.

Tous ces faits appellent néanmoins des confirmations.

La présence de la toxine dans le sang n'a pas à être recherchée systématiquement, puisque ses effets s'exercent à distance sur les divers organes de l'économie, où elle frappe le foie, les reins, les capsules surrénales avec l'intensité que l'on connaît.

Un petit point à discuter est la voie suivie par elle dans les paralysies constatées. Il est classique d'admettre que

c'est par l'intermédiaire des nerfs que la toxine diphtérique peut atteindre les centres, comme le démontrent les expériences de Luisada, Pacchioni, Mya, les observations de Paterson, Pitres et Vaillard, les faits cliniques d'Aubertin et Babonneix, sur l'unilatéralité des paralysies dans les angines unilatérales, les constatations de Marfan, sur les paralysies du larynx survenant seulement après le croup. Il est probable que les centres peuvent aussi être lésés par la toxine par l'intermédiaire de la voie sanguine.

Si l'on n'a pas recherché plus fréquemment la toxine dans le sang de l'homme, c'est que pratiquement chez un malade atteint de diphtérie cela n'est d'aucun intérêt. Aussi trouve-t-on peu de cas signalant cette recherche par des procédés de laboratoire.

C'est donc surtout chez l'animal qu'on a pu étudier, au point de vue expérimental, la toxicité du sang, et les préludes de la découverte du sérum anti-diphtérique consistent en un amas d'investigations considérable dans cet ordre d'idées.

Pourtant, même chez l'homme, nous pouvons citer des constatations positives de toxine dans le sérum.

Uffenheimer, en particulier, aurait trouvé dans le sang de l'enfant, par injection de ce sang au cobaye et par l'étude de l'œdème consécutif, des quantités de toxine qu'il a estimées considérables.

Il est vrai que sur 14 cas de diphtérie où il a tenté son épreuve elle n'a réussi que 4 fois.

Il doit certainement falloir des doses énormes de toxine dans le sang pour que quelques gouttes suffisent à œdématier l'animal. D'autre part, il faut bien le reconnaître, l'œdème du cobaye, s'il est effectivement produit par l'injection de toxine diphtérique, peut l'être aussi par beaucoup d'autres facteurs.

Quant à *la présence de l'antitoxine dans le sang*, elle ressort des faits signalés par Escherich et Klemensiewicz, qui déjà avaient remarqué son existence non seulement chez les sujets ayant déjà eu la diphtérie, mais encore chez les sujets sains.

Kahnert et Neisser, trouvant du bacille diphtérique dans le catarrhe du naso-pharynx, constatent la présence de l'antitoxine dans le sang. Sur les conseils d'Escherich, ils ont même essayé de provoquer une immunité active par l'injection de doses variables de toxine.

Abel a pu immuniser des cobayes contre le bacille de Löffler, avec le sang de sujets adultes, et Wassermann, poussant plus loin ses déductions, a pu constater que le pouvoir antitoxique des divers sérums n'était pas toujours le même et

que les porteurs des sérums les moins actifs à cet égard étaient plus réceptifs que les autres, vis-à-vis de la maladie.

Orlowski a fait les mêmes remarques chez des enfants ayant ou n'ayant pas encore eu la diphtérie.

Schmidt et Pflanz, Loos et Passini ont vérifié l'exactitude de ces données.

Enfin, actuellement encore, Behring, dans ses essais sur la vaccination, dose suivant la méthode classique (injection du sérum au cobaye et inoculation consécutive de doses fixes de toxine) le pouvoir antitoxique des sérums de ses malades.

L'immunité naturelle. — Ces faits sont véritablement d'une très haute portée. Ils établissent en effet :

1° la *capacité de résistance de l'organisme* contre le germe de Löffler;

2° la *profusion de ce germe.*

En effet, il ne s'agit pas d'immunité (relative) congénitale : on sait que l'antitoxine des parents n'est pas trans-

mise aux enfants, ou ne l'est que d'une manière tout à fait transitoire. Par conséquent, ce n'est que d'immunité acquise qu'il peut s'agir.

Pour cela il est nécessaire que le sujet ait déjà eu antérieurement à subir les atteintes du bacille.

Ou il a eu,

Ou il n'a pas eu la diphtérie.

Dans le premier cas, l'immunité relative s'explique par la réaction de l'organisme, qui a triomphé d'une atteinte dans laquelle l'action microbienne a passé un moment au premier plan, laissant ensuite prédominer la réaction.

Dans le deuxième cas, l'action microbienne est restée latente et inaperçue, la réaction de l'organisme restant seule perceptible par les moyens de laboratoire.

Pour Behring, il s'est toujours agi d'une atteinte antérieure de diphtérie.

Pour Martin, l'antitoxine ne saurait exister en permanence dans le sang si l'organisme n'en fabrique pas d'une manière continue, étant sans cesse sollicité par une cause entretenant cette formation. Il attribuerait volontiers ce rôle aux bacilles avirulents.

Job et Roussel pensent, comme Simonin et Benoît, que les formes frustes de la diphtérie sont celles qui favorisent le plus la persistance du germe.

Elles répondraient à une accoutumance du groupe contaminé au bacille, avec tendance pour celui-ci à devenir saprophytique.

C'est bien là ce qui se produit dans les diverses maladies infectieuses, et les antitoxines qu'on peut recueillir dans le sang constitueraient l'explication du phénomène.

Sur l'ubiquité du bacille diphtérique. — Si l'on admet les données précédentes, pour qu'on retrouve ainsi chez une aussi grande quantité de sujets la présence d'anticorps

dans le sang, il est nécessaire d'admettre la très grande fréquence du microbe.

C'est ainsi que se pose logiquement la question de son ubiquité.

Behring l'a défendue avec de beaux arguments, mais, quand il admet que, dans la pathogénie de la diphtérie, la contagion d'homme à homme est peu fréquente il semble pousser à l'extrême ses conclusions.

S'il en était vraiment ainsi, comment faudrait-il envisager la lutte contre la diphtérie? Il serait donc inutile de viser les porteurs de germe?

— Certes la question ne saurait être ainsi résolue aussi catégoriquement par la négative.

Sans doute, le bacille diphtérique est partout. *Nous avons l'intime conviction* qu'en le cherchant avec persévérance et obstination on le trouverait toujours chez tous les sujets sains, comme on peut chez tous trouver du staphylocoque ou du pneumocoque.

Mais, autant nous connaissons mal les conditions de réceptivité qui peuvent favoriser chez certains individus l'éclosion de la maladie, en rallumant la virulence éteinte du germe, autant nous savons qu'en cas d'épidémie, en cherchant bien, on arrive presque toujours à en dépister le premier cas. Et les anecdotes les plus typiques, les plus amusantes même (certaines ne dépareraient pas les romans policiers à la mode) émaillent tous les récits d'épidémie, quand on a pu suivre les vecteurs de germes pas à pas, semant dans les circonstances les plus inattendues les microbes à vitalité récupérée qu'ils hébergeaient impunément.

Le fait que ces porteurs de germes se multiplient dans l'entourage des diphtériques prouve, comme l'ont montré les chiffres de Max Kober, que le rôle de la contagion

reste toujours au premier plan dans l'épidémiologie de la diphtérie.

Les déductions de Ustvedt, Löffler, Flügge, Netter, parlent toujours dans le même sens.

Les recherches plus récentes de Peters, signalées par Drigalski (1912), ont montré que, sur plusieurs classes de plus de 100 élèves non malades, on n'a jamais trouvé de bacilles; sur 400 examens d'enfants anémiques ou scrofuleux, on n'a pu relever que 7 échantillons de bacille diphtérique possible, sans maladie dans les familles.

Par contre, ces recherches établissent, après tant d'autres, l'importance des porteurs de toute catégorie.

La conclusion de ces points très schématiquement indiqués est que *l'ubiquité* est certaine, que le rôle de la *contagion* ne l'est pas moins, et que *les 2 notions se juxtaposent et se complètent sans s'exclure.*

Comment décélera-t-on les antitoxines ? — Nous avons vu que certains auteurs avaient réussi à immuniser relativement les petits animaux par l'injection du sérum humain qui les protégeait contre l'inoculation du bacille de Löffler, comme le sérum antidiphtérique protège l'enfant contre les effets du croup.

Les épreuves d'agglutination,

la recherche des précipitines (Wassermann) n'ont point fait leurs preuves définitives, dans leurs applications à ce problème.

Si l'on désire rechercher des anticorps dans un sérum où il peut y en avoir très peu, il semble que, théoriquement, puisque les agglutinines et les précipitines sont des réactifs insensibles, il vaille mieux s'adresser à la méthode qui puisse déceler en bloc la série des anticorps.

Aussi avons-nous désiré appliquer à ces recherches la

méthode de la déviation du complément, encore très peu étudiée dans la diphtérie.

On l'avait surtout appliquée à la recherche de l'identification des races microbiennes isolées et à des essais de différenciation biologique des bacilles diphtériques vrais et faux.

Lambotte, de quelques expériences, concluait à la grande parenté des bacilles de Löffler et d'Hoffmann.

Cathoire, Cadiot et Henry ont appliqué la méthode à la différenciation des bacilles diphtériques et ♀ diphtériques. Ils ont publié des résultats tendant à séparer les bacilles de Löffler non seulement de ceux de Hoffmann (c'est-à-dire d'après leurs données : des bacilles diphtériformes atoxiques ne virant pas les glucoses), mais encore des bacilles « paradiphtériques » (c'est-à-dire d'après leurs données des bacilles diphtériformes atoxiques et faisant virer les sucres).

Plus récemment (1912), J.-A. Kolmer, dans un travail consacré au même objet conclut au contraire que les réactions de fixation effectuées avec les antigènes et les sérums immunisants homologues (obtenus par injections aux animaux de bacilles diphtériques et diphtéroïdes) tendent à montrer que ces organismes sont tous de la même famille. L'auteur distingue d'ailleurs entre l'anticorps qui fixe le complément et l'antitoxine véritable.

A peu près à la même époque, des recherches analogues suggèrent à Mme Mary Morse des conclusions peu affirmatives, où elle reconnaît, par l'épreuve de la réaction de déviation du complément, une parenté certaine entre les divers groupes, mais sous certaines réserves.

Puis, quelques auteurs ont entrepris d'appliquer la méthode à la recherche dans le sang d'antigènes ou d'anticorps diphtériques.

Armand Delille aurait remarqué certaines particularités

du sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur qui ne dévierait le complément, en présence de la toxine diphtérique, que s'il provient de chevaux hyperimmunisés.

Franchetti a fait des recherches comparatives sur le pouvoir de déviation des sérums antidiphtériques de diverses provenances (Institut Toscan, Institut de Sienne, etc...) et adjoint à ses premiers essais des recherches sur le sérum des malades.

Il n'y a jamais trouvé d'antigène (45 expériences sur 20 cas de diphtérie). Au contraire, sur 22 cas de diphtérie examinés, il a pu 16 fois trouver des anticorps, 1 fois le résultat fut douteux, 5 fois il était négatif.

Dans tous ces travaux, les auteurs reconnaissent la difficulté de la méthode.

D'autre part, nous n'avons pas trouvé dans la littérature de travail d'ensemble sur la réaction de fixation dans la diphtérie ; il nous a donc paru logique de la reprendre à la base, d'en établir la valeur et la légitimité, et d'en poursuivre aussi loin que possible les applications. On ne trouvera souvent dans les notes suivantes que des débuts d'investigation à cet égard.

B. — FAITS PERSONNELS

La réaction de fixation dans la diphtérie.

A priori, si l'on admet le principe de la réaction de fixation, elle est applicable dans le cas qui nous occupe. Sans faire état des diverses affections, où elle fournit des renseignements de première valeur, sans discuter en particulier la réaction de Wassermann, il nous suffira de citer l'étude de la réaction de fixation dans la dothiénentérie, et les résultats qu'elle a donnés à Widal et Le Sourd pour montrer le parti qu'on peut espérer en tirer.

Mais si, à côté de sa haute valeur, on veut objecter tous les abus qu'on a faits de la méthode, toutes les erreurs qu'on lui a imputées, il devient nécessaire, si on veut l'étudier à fond, d'en démontrer la légitimité, et faisant table rase des faits antérieurs, de reprendre à sa base la réaction de fixation en montrant :

1° *Qu'en présence d'antigènes diphtériques les anticorps diphtériques dévient le complément ;*

2° *Qu'en présence d'antigènes diphtériques les anticorps* non *diphtériques* ne *dévient* pas *le complément;*

3° *Qu'en présence d'antigènes* non *diphtériques les anticorps diphtériques* ne *dévient* pas *le complément.*

C'est par l'étude des faits établissant la vérité des trois énoncés précédents que nous entrerons dans le sujet, lorsque nous aurons brièvement indiqué la technique utilisée.

Les principaux points de technique. — ***Le Procédé utilisé.*** — Nous avons délibérément écarté les procédés dits « simplifiés ».

Défendables dans la réaction de Wassermann, il nous paraissent à rejeter dans les autres applications de la réaction de fixation. Les quelques essais que nous en avons tentés nous les ont fait abandonner.

Nous nous en sommes donc tenus à la « méthode complète».

Si nous passons une rapide revue des éléments de la réaction, et de l'application que nous en avons faite, nous avons utilisé les matériaux suivants :

1° Sérum hémolytique lapin anti-mouton;
2° Dilution de globules de mouton;
3° Complément;
4° Antigènes;
5° Anticorps.

1. Sérum hémolytique. — Ce sérum provenait de lapins ayant reçu 4 ou 5 injections intra-péritonéales de globules de moutons lavés.

Il a été titré et utilisé durant toutes nos expériences au taux de 1/15.

2. Globules de moutons. — Notre provision de globules de mouton était toujours assez fraîche, étant renouvelée 2 fois par semaine, et le reste du temps conservée à la glacière. On les lavait 3 à 5 fois dans du sérum physiologique avant l'emploi.

3. Complément. — Nous avons eu, durant la période des essais, de longs déboires, tant que nous n'avons pas dosé le complément pour chaque antigène. Les variations suivant le sexe, l'âge, l'état de santé ou de maladie, de gestation ou de lactation des cobayes, d'une part, et d'un autre côté les variations des autres matériaux utilisés, sérums, globules plus ou moins vieux, et surtout antigènes, nous ont fait une obligation absolue, que nous avons érigée en règle invariable, de doser pour chaque expérience le complément, en

présence du système hémolytique et de l'antigène qui devaient être utilisés à la réaction terminale.

Les mélanges de 2 ou 3 sérums frais de cobaye, recommandés par Noguchi pour la réaction de Wassermann, ont été assez souvent utilisés.

Relativement au dosage, il est une remarque qu'il faut faire ici et qui a son importance :

Quand on dose le complément, en présence du système hémolytique (sérum de lapin antimouton-globules) il faut, pour que les résultats de la réaction complète soient comparables à ceux du dosage préalable du complément, que ni celui-ci, ni le mélange hémolysine-globules n'aient sensiblement varié dans l'intervalle.

Comme à tous ceux sans doute qui ont fait de semblables recherches il nous est arrivé souvent de constater qu'après avoir dosé un complément et trouvé qu'il fallait en employer une certaine quantité pour arriver à l'hémolyse en présence d'un seul corps, l'antigène, il en fallait, à la réaction terminale, beaucoup moins pour hémolyser le tube qui contenait un corps de plus, et qui, rationnellement, aurait dû exiger pour la dissolution globulaire plus de complément.

Ayant reconnu et vérifié que, dans de tels cas, on ne pouvait incriminer ni le sérum en expérience (qui avait été dûment inactivé), ni la présence d'hémolysines abondantes dans ce sérum dont on avait essayé l'action sur des globules de mouton, on ne pouvait soupçonner le complément d'augmenter de puissance en vieillissant de 2 heures.

Il fallait donc soupçonner le mélange hémolytique.

Il nous paraît donc très important d'utiliser au moment du dosage du complément le même mélange d'hémolysine et de globules que celui qui servira pour la réaction complète.

Or, en pratique, il arrive fréquemment qu'au moment où

on va effectuer le dosage du complément en présence de l'antigène, on prépare à l'avance le contenu des tubes : eau physiologique, dilutions d'antigènes, et ce n'est guère qu'au moment de mettre à l'étuve ce complexe augmenté du système hémolytique, qu'on prépare ce dernier extemporanément. On n'a pas donné à l'hémolysine un temps suffisant pour sensibiliser les globules que déjà on lui adjoint le complément qui doit les solubiliser.

Il est évident que, lorsque, 2 à 3 heures après, les tubes à réaction ayant séjourné à l'étuve, contenant chacun : complément, antigène et anticorps, quand on leur adjoindra le système hémolytique qui est celui qu'on a préparé 3 heures auparavant, l'hémolysine anti-mouton aura eu tout le temps de sensibiliser les globules et il faudra à ceux-ci pour se laquer beaucoup moins de complément.

Donc, préparer à l'avance le système hémolytique, de manière que la sensibilisation des globules ait eu le temps de s'effectuer avant le dosage du complément (1 heure à 1 heure 1/2 d'étuve suffiront à cela), et ensuite on pourra garder le système hémolysine et globules à la glacière.

Est-ce à dire que cela mette à l'abri, avec la méthode du dosage préalable du complément, de toutes les erreurs, de toutes les surprises ? Malheureusement non, et, dans bien des cas, nous avons dû renoncer à interpréter des résultats.

Les notions actuellement à l'étude sur la complexité du complément (chaînon intermédiaire et chaînon terminal) une fois bien élucidées, peut-être évitera-t-on bien des échecs.

4. Les antigènes et les anticorps. — Nous détaillerons plus loin leur préparation, leur dosage, et les limites dans lesquelles nous les avons employés.

5. Les témoins. — Dans la réaction, deux écueils sont à éviter :

1° *Croire à une déviation inexistante*, par suite d'un élément introduit dans les tubes et « empêchant » par sa seule présence l'hémolyse légitime. Les tubes témoins où sont respectivement isolés l'antigène et l'anticorps renseignent suffisamment sur ce point et mettent à l'abri de l'erreur.

Ces précautions nous ont permis de constater que certains antigènes étaient normalement très anti-complémentaires. (Telles les dilutions de certaines souches de bacilles paratyphiques ou de colibacilles en cultures anciennes; tel le sérum anti-tuberculeux de Marmorek; tels certains échantillons de toxine diphtérique; certaines urines ou sérums, recueillis dans l'intervalle des repas.

2° Croire à l'absence de déviation, par suite de l'existence d'hémolysine dans l'antigène ou l'anticorps.

Ainsi, il nous a semblé pouvoir plusieurs fois reconnaître ce pouvoir à certains bacilles diphtériques, à quelques échantillons de sérum anti-diphtérique ou anti-microbien.

On peut reconnaître ces propriétés dans les cas qui paraissent ambigus en mettant les éléments suspectés au contact de globules de moutons. Dans plusieurs cas, nous avons pu essayer de supprimer cette cause d'achoppement en mettant avant de l'utiliser pour la réaction, l'antigène ou l'anti-corps suspect au contact de globules de mouton et à l'étuve, de manière à fixer sur les hématies la sensibilisatrice; puis on débarrassait ensuite par centrifugation rapide la solution des hématies. Ce procédé est évidemment une complication assez rare, et, d'autre part, les résultats de la réaction sont souvent faussés par ce traitement préalable.

6. Inactivation des anticorps. — Les sérums ont toujours été inactivés par un passage de 35 minutes à l'étuve à 55°-56°.

De même, bien que les flacons de sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur, qui nous ont si souvent servi, aient déjà subi plusieurs chauffages à 52°, nous les avons cependant soumis au même traitement.

Il nous est arrivé, exceptionnellement, d'avoir à utiliser des fausses membranes, du liquide céphalo-rachidien. Quand les corps à examiner étaient susceptibles de contenir les éléments venus du sérum sanguin, ils étaient inactivés.

Dosage des éléments de la réaction. — La technique utilisée n'a rien de particulier, et nous ne nous y étendrons pas.

Après plusieurs périodes pendant lesquelles nous utilisions des proportions et des quantités un peu différentes, nous avons adopté pour la plupart des recherches les chiffres suivants, pour chaque tube à réaction :

1. Solution physiologique de NaCl à 8 o/oo. = 1 cmc.

2. Système hémolytique.

a) Dilution de globules lavés au 1/100. = 1 cmc.

b) Ambocepteur hémolytique dilué au 1/15. = 0 cmc. 2.

(La dilution de l'ambocepteur peut être effectuée à l'avance et conservée en provision à la glacière, si, à l'exemple de Desmoulière, on la fait avec une solution isotonique à 5 gr. 75 o/oo de fluorure de sodium.

3. Complément. — On le dosait, par dilutions croissantes pouvant varier de $\frac{1}{1}$ à $\frac{1}{5}$, de manière à produire une hémolyse totale en 20-25 minutes au taux de 0 cmc. 05 par tube.

4. Antigènes et anticorps.

a. Antigènes. — Pour leur dilution, nous y reviendrons. On mettait dans les tubes les quantités suivantes :

1er tube.....	0 cmc. 05.
2e tube.....	0 cmc. 1.
3e tube, témoin....	0 cmc. 1.

b. Anticorps. — Dans les 3 tubes, dont le tube témoin, 0 cmc. 1.

Remarques diverses :

1. Obtention des sérums a étudier. — Les sérums des malades étaient obtenus par ponction de la veine au pli du coude ou par scarification, chez les petits. Dans ce cas, l'usage de ventouses à froid, par aspiration au moyen d'une poire en caoutchouc, est à recommander, car il évite le laquage du sang, fréquent avec la ventouse ordinaire. Nous utilisions l'excellent modèle de Gastou-Teyssonnière, dans lequel le sang aspiré tombe directement, pendant l'opération même, dans un tube de verre ajusté sur l'ampoule où il est aspiré.

2. Hémolysines du sérum. — Quand les sérums étaient nettement hémolytiques, il a pu être quelquefois nécessaire, suivant les conseils des auteurs, d'augmenter le taux des globules de mouton et d'user de dilution à 2, 3 et 4 o/o, au lieu de 1 o/o.

3. Temps d'étuve. — Nous nous étions astreints, à la période de début, à accorder 3 heures d'étuve au complément pour sa fixation sur la sensibilisatrice. 2 heures suffisent et sont même préférables.

4. Temps nécessaire a l'hémolyse. — Bien réglée, elle doit s'effectuer en moins d'une demi-heure, et le dosage du complément doit être tel que l'hémolyse, dans cette opération, se fasse en 20 à 25 minutes.

Pratiquement, il nous est arrivé d'attendre 40 minutes pour arriver à hémolyser le tube témoin, et juger, par la comparaison de ce tube et des tubes à réaction complète, du sens de la réaction.

Mais il ne faut pas abuser de ces exceptions.

I. — Démonstration de la valeur de la réaction appliquée à la diphtérie

Il s'agit de démontrer les 3 théorèmes énoncés au chapitre précédent.

1. En présence d'antigènes diphtériques, les anticorps diphtériques devient le complément.

a. Les Antigènes diphtériques :

Nous avons utilisé 2 sortes d'antigènes :

1. Antigènes insolubles ;
2. Antigènes solubles.

1. Antigènes insolubles. — Ce sont les souches microbiennes suivantes :

Bac. 39 : Echantillon reçu de l'Institut Pasteur (Brienne B. atoxique).

Bacilles courts et moyens. (Neisser +, glucose ±, inoculation à l'animal = le cobaye reste indemne.)

Bac. 41 : provient d'un croup léger du service. (Bac. longs —, Neisser +, glucose +
inoculation à l'animal = œdème léger, l'inoculation a été faite après repiquages nombreux.)

Bac. 79 : provient d'une angine mortelle du service. (Bac. longs et moyens. Glucose +, Neisser +, cobaye = mort.)

Bac. 91 : provient d'une angine dipht. du service, mortelle. (Bac. longs et courts. Glucose +, Neisser +, cobaye = mort.)

Bac. 103 : provient d'un croup guéri, venu du service. (Bac. longs, Neisser +, glucose +, cobaye = mort.)

2. Antigènes solubles. — Ce sont des toxines diphtériques solubles.

Toxine Pasteur : remise obligeamment à plusieurs reprises, en tubes stériles, par les soins de M. Loiseau, à qui nous devons, pour bien des motifs, de chaleureux remerciements (1).

Toxine bacille 41 : préparée grossièrement au laboratoire de l'annexe Grancher.

b. Les Anticorps diphtériques.—Nous en avons utilisé deux :

1. Sérum antidiphtérique. — L'un est le S.A.D. venant de l'Institut Pasteur, dont on trouve en abondance illimitée des flacons dans les services hospitaliers.

2. Sérum antimicrobien. — L'autre est du sérum antibactérien remis par M. Loiseau. Il est préparé par l'inoculation à des chevaux, ayant subi l'immunisation toxinique habituelle, de bacilles diphtériques (2 ou 3 injections). Ce sérum est chauffé insuffisamment pour ne pas être réinactivé.

(D'ailleurs, il est plus prudent d'inactiver également le sérum antidiphtérique pour éviter des mécomptes.)

Dilution des antigènes et des anticorps.

a. *Antigènes :*

a. Les antigènes microbiens étaient ainsi préparés. On dilue deux öses de microbes repiqués de la veille sur sérum dans 3 cmc. de sérum physiologique.

Les dilutions doivent présenter à l'œil une opalescence très accentuée. Il faut avec soin éviter les grumeaux, faciles à produire avec certaines souches de bacille de Löffler, les émulsions sont portées à 60° pendant 1 heure.

Les essais ont été faits :

(1) A l'institut Pasteur, M. le Dr Martin nous a ouvert toutes grandes les portes du laboratoire de la diphtérie : il nous y a donné les conseils les plus utiles, ainsi que M. le Dr Loiseau, dont l'obligeance est inlassable.

1° avec une dilution d'une seule souche ;

2° avec des mélanges de plusieurs souches.

(Cette méthode de mélange nous a semblé excellente pour certaines applications de la méthode.)

b. Des antigènes solubles, nous avons rejeté notre *toxine 41*, mal préparée, et avons conservé pour nos réactions la *toxine Pasteur*, pure et active.

La dilution de choix est $\frac{1}{3}$. A des dilutions plus concentrées elle peut être empêchante (elle est extrêmement alcaline).

B. *Anticorps.* — Le S.A. D. et le S.A.M (1), très analogues, diffèrent simplement en ce que le S.A.M. contient des sensibilatrices microbiennes. Ils sont utilisables aux dilutions $\frac{1}{2}$ ou $\frac{1}{3}$.

On obtient à ces dilutions des sensibilités très suffisantes et les tubes témoins où ils sont utilisés hémolysent avec facilité.

C. *Conflit des antigènes et des anticorps. Résultats.* — 1. Avec les antigènes insolubles. — *La réaction a été positive avec tous nos échantillons microbiens.*

Fait important, la déviation s'effectue très bien avec le S. A. D. Il n'y a pour ainsi dire pas de différence entre l'intensité des déviations par le S. A. D. et le S. A. M.

Cela ne peut aucunement prouver que le S. A. D. soit un anticorps microbien, car la déviation peut tenir simplement au fait que, sur les microbes essayés, il y avait assez de toxine soluble, soit passée dans le liquide de dilution, soit fixée à la substance même du microbe pour fixer le complément, en présence du sérum antitoxique.

(1) S. A. D. = Sérum antidiphtérique ordinaire.
S. A. M. = Sérum antimicrobien.

Ainsi, à lui seul, le S. A. D. peut servir d'anticorps, en conflit avec le bacille pris pour antigène.

Les échantillons 41 et 103 (bacilles longs) nous ont fourni des exemples d'une netteté remarquable. Nous n'en inférons pas (loin de là) que le bacille moyen ou court dévie moins bien.

2. Avec les antigènes solubles. — Avec nos 2 échantillons (toxine 41, toxine Pasteur), *nous avons obtenu des réactions très nettement positives.*

2. En présence d'antigènes diphtériques, les anticorps non diphtériques ne dévient pas le complément.

a. Antigènes.

Nous avons conservé les mêmes microbes, les mêmes toxines.

b. Anticorps non diphtériques.

Nous avons opposé à nos antigènes des anticorps constitués par les sérums thérapeutiques les plus usités dans les hôpitaux.

1. Sérum antitétanique, S. A. T.

2. Sérum antiméningococcique, S. A. Mén.

3. Sérum antituberculeux de Marmoreck, S. A. Tub.

En les diluant à la 1/2 ou au 1/3, comme le S. A. M. et le S. A. D., *nous avons pu constater qu'on n'avait aucune déviation.*

L'hémolyse a toujours été indiscutable, exception faite pour tous les échantillons de sérum de Marmorek, qui tous avaient un pouvoir anticomplémentaire extrêmement élevé.

3. En présence d'antigènes non diphtériques, les anticorps diphtériques ne dévient pas le complément.

a. Anticorps. — Nous avons conservé les mêmes anticorps S. A. M., et S. A.D., que nous avions opposés aux

bacilles et toxines diphtériques dans l'établissement du 1er théorème.

et que nous avons opposés ici à des

b. Antigènes. — Ils sont constitués 1°) par des souches microbiennes diverses et pures, résultant de cultures conservées au laboratoire du service :

1. Eberth, échantillon 372 (malade du service).
2. Paratyphique A
3. Enteritidis de Gartner
4. Colibacille
5. Melitensis

provenant de l'Inst. Pasteur.

6. Staphylocoque — provenant d'une gorge du service (n° perdu).

2°) par de la toxine tétanique (de l'Institut Pasteur).

1° Nous avons déjà signalé, chemin faisant, le caractère « empêchant » des émulsions de vieilles cultures de certains coli ou paratyphiques.

En faisant des émulsions au contact desquelles on dose le complément, on obtient une hémolyse témoin, indispensable à éprouver la réaction.

Nous avons pu ainsi obtenir le laquage de tous nos tubes à hémolyse, pour les échantillons essayés.

2° Quant à la toxine tétanique, à plusieurs reprises expérimentée en présence des anticorps diphtériques, *il n'y a pas eu de déviation.*

(Signalons au passage que nous avons eu, après d'autres auteurs, la curiosité de tenter la recherche de la fixation du complément de la toxine tétanique en présence du sérum antitétanique et que nous ne l'avons jamais obtenue.)

Conclusions. — *Elles tiennent, croyons-nous, dans la formule C. Q. F. D.*

CRITIQUES DE CES EXPÉRIENCES FONDAMENTALES

Nous ne pouvons, dans ce travail, exposer au complet la série de contrôles entrepris pour arriver à une connaissance intime et absolue de l'exact déterminisme de la réaction de fixation dans le sujet qui nous occupe. Mais sans entrer dans le détail, il va de soi que, présenté aussi schématiquement, le problème est mal posé.

Certes, ses 3 termes sont exacts. On objectera qu'ils sont exacts *pour* les quelques éléments que nous avons choisis pour nos expériences. Mais le sont-ils toujours? Et dans quelles limites pourra-t-on en faire les applications ?

Quoique, depuis le début de ces essais, près de deux ans se soient écoulés, nous ne le savons pas encore, et il n'est que juste de préciser ici, sans les résoudre, certaines des difficultés non encore résolues.

1° Concernant les *anticorps*, le sérum antitoxique et le sérum antimicrobien de l'Institut Pasteur, nous avons signalé que l'action de ces deux sérums était à peu près équivalente pour les bacilles-antigènes expérimentés.

Sur une série d'essais ultérieurs, nous avons pu voir qu'il n'en était pas toujours ainsi, et que, dans certains cas, la déviation était plus nette avec le sérum antimicrobien.

Cela n'a rien de surprenant.

Il nous a paru également qu'avec des émulsions de bacilles récemment repiqués, les déviations étaient en général moins accentuées vis-à-vis du sérum antitoxique ordinaire qu'avec le sérum antimicrobien.

Si les cultures sont plus anciennes, la déviation s'effectue avec à peu près la même intensité pour les deux sérums :

Il paraît logique, dans ces cas, de supposer que sur les cultures plus anciennes s'est développée la substance soluble

(nous ne disons pas la toxine) dont l'anticorps se trouve en abondance dans le sérum antidiphtérique.

2° Concernant les antigènes, il faut, dans ces notes de critique, bien distinguer entre les émulsions bacillaires et les dilutions de toxines.

a) Pour les *bacilles*, les 5 échantillons essayés déviaient tous le complément.

Dans la suite, nous avons pu vérifier pour *presque tous* les bacilles diphtériques, répondant à l'identification admise, le même pouvoir, et nous pouvons admettre leur rôle excellent comme antigène facile à préparer.

(Nous avons essayé, à l'exemple d'autres auteurs, de faire des extraits plus compliqués, cela nous semble inutile.)

Voici quelques exemples des résultats obtenus avec différentes souches microbiennes (ces résultats ont été contrôlés à 3 ou 4 reprises, avec des flacons de sérums différents).

1. *Bac. 175* (long, tue le cobaye en 24 heures. Vient d'un porteur de germes, infirmière du pavillon de diphtérie).

Réaction très belle avec les 2 sérums, mais plus nette avec le sérum antimicrobien.

2. *Bac. 181 V.* (Vient de l'Institut Pasteur. Long, toxique.)

Réaction très nette avec les 2 sérums.

3. *Bac. 181 D.* (Vient de l'Institut Pasteur. Court, atoxique.

(Ne vire pas le glucose.)

Réaction très nette dans les 2 tubes de sérum.

4. *Bac. 181.* M. (Vient de Pasteur. Moyen, plus ou moins toxique.)

Déviation seulement ébauchée avec le sérum antimicrobien, nulle ou presque (suivant les jours d'essai) *avec le sérum antitoxique habituel.*

5. *Bac. 309.* (Vient du service de l'annexe Grancher. Diphtérie maligne, mort subite. Bacille long et granuleux.)

Très belle déviation avec le sérum antitoxique (que la culture soit récente, ou qu'elle date de quelques jours).

Enfin, sur une série de 9 souches microbiennes adressées obligeamment par M. Loiseau, de l'Institut Pasteur, et variant de virulence, de forme, de pouvoir sur le glucose, de coloration par la méthode de Neisser, nous avons trouvé, relativement à leur conflit avec le sérum antimicrobien, les résultats suivants :

2 réactions sont intenses.

1 est très nette.

4 sont positives, mais moins fortes.

2 sont douteuses.

Ainsi, si nous additionnons le total des échantillons de bacilles essayés, nous voyons que, sur les 5 antigènes signalés dans le chapitre de démonstration, grossis des 14 suivants, c'est-à-dire sur 19 émulsions microbiennes, par le contact avec un anticorps bien choisi, nous n'avons guère à écarter comme douteuses ou nulles que 3 réactions.

Ce chiffre global de 19 n'est pas considérable, mais la proportion de résultats positifs $\frac{16}{19}$ ou 84,2 o/o est satisfaisante.

b) Pour les *échantillons de toxines*, nos résultats sont beaucoup moins univoques, et des essais répétés avec une grande fréquence n'ont pu que nous démontrer avec netteté la très grande variabilité des réponses.

Il a été établi au paragraphe précédent que la toxine diphtérique pouvait dévier avec une netteté extrême le complément en présence de sérum antitoxique.

Mais tous les échantillons de toxine essayés ne donnent pas le même résultat vis-à-vis du sérum.

Il nous a paru que l'échantillon de sérum antitoxique

ne jouait qu'un rôle secondaire dans la différence des résultats; on peut faire varier pour le même tube de toxine en expérience les flacons d'antitoxine, tandis que, pour un même flacon, les résultats changent, si l'on expérimente des toxines de dates variables.

Nous ne citerons que quelques-uns de nos essais, trop nombreux pour trouver tous place ici :

Réactions du 17 mars 1913.

1. Toxine Pasteur, fin déc. 1912. — Pas de déviation RF = O (1).

2. Toxine Pasteur, mars. Déviation très nette + +

Réactions du 27 mai 1913.

1. Toxine du 5 mai. Réaction de fixation. R. F. = o.

2. Toxine du 30 déc. 1912. R. F. = o.

Réactions du 28 mai.

1. Toxine du 7 avril. R. F. = o.

2. Toxine du 30 décembre. R. F. = o.

Réactions du 9 juin.

1. Toxine du 2 juin (très récente). R. F. = +

Réactions du 11 novembre.

1. Toxine 20 oct. (assez récente) R. F. = ++.

2. Toxine 9 juin (ancienne). R. F. = o.

3. Toxine 30 décembre 1912 (très ancienne) R. F. = o.

(Ces réactions ont été faites chacune avec 3 échantillons différents de sérum antidiphtérique.)

Réactions du 19 novembre.

1. Toxine 17 novembre (très récente). R. F. ambiguë.

Réactions du 29 novembre.

1. Toxine du 24 novembre. R. F. = o.

2. Toxine du 17 novembre. R. F. douteuse.

(1) RF = o Réaction de fixation nulle.
RF = + Réaction de fixation positive.
RF = + + Réaction de fixation très forte.

3. Toxine du 5 mai. R. F. = 0.

Réactions du 2 décembre.

1. Toxine du 17 novembre (3e essai). R. F. = 0.

Tous ces exemples montrent l'inconstance des résultats obtenus avec l'antigène-toxine.

Pourquoi certains échantillons sont-ils excellents?

Pourquoi d'autres ne le sont-ils pas? Actuellement nous ne pouvons répondre.

Il nous a semblé cependant que les toxines anciennes donnaient toujours de mauvais résultats. Mais toutes les toxines récentes ne sont pas de bons antigènes.

En réalité, la toxine n'est pas un corps défini. C'est un mélange infiniment variable, et au point de vue chimique et au point de vue biologique. Les bouillons sont toujours différents, le degré d'alcalinité n'est jamais le même; enfin, au point de vue biologique, suivant la durée pendant laquelle le bacille s'est développé, il y a plus ou moins d'autolysats bactériens dans le complexe que nous utilisons. Il est donc tout naturel qu'avec chaque tube essayé l'on ait entre les mains un corps très différent et qui, pour des réactions aussi sensibles, ne puisse servir de témoin fidèle.

Nous ne voulons pour le moment, retenir que 2 faits :

1° que la toxine en vieillissant perd sûrement ses propriétés nocives vis-à-vis de l'animal et semble perdre son pouvoir antigénique vis-à-vis de l'anticorps :

2° qu'on peut, sur une série d'échantillons essayés, trouver une toxine servant d'excellent antigène. (Mais nous ne pouvons pour le moment définir quelles conditions spéciales elle doit remplir pour cela.)

En résumé, ces critiques montrent que le déterminisme exact de la réaction de fixation dans la diphtérie nous échappe.

Mais, puisque nous avons montré qu'on peut trouver des

antigènes diphtériques sûrs, capables de déceler des anticorps, et que, *d'autre part*, les anticorps ne réagissent que vis-à-vis des antigènes diphtériques, — nous avons le droit, en choisissant et en éprouvant au préalable nos antigènes : *d'une part*, d'appliquer la réaction de fixation à la recherche d'anticorps diphtériques dans certains liquides; d'*autre part*, en usant des anticorps classiques (sérums antitoxiques ou antimicrobiens), nous ne pourrons déceler dans les humeurs en expérience *que des antigènes diphtériques ;* les cas négatifs ne prouveront pas que ces substances manquent dans les liquides examinés, mais les cas positifs prouveront qu'elles y existent vraiment.

Ces points légitiment les applications de la méthode.

La réaction de fixation est donc utilisable dans la diphtérie.

Il reste à l'appliquer aux données cliniques et expérimentales.

Mais avant cette application, 2 questions se posaient, qu'il nous a paru bon d'élucider, et qui constituent une transition toute naturelle entre les 3 expériences fondamentales et leur application aux problèmes futurs.

1. *La réaction sera-t-elle assez sensible ?*

2. *La réaction ne sera-t-elle pas trop sensible ?*

1. La réaction sera-t-elle assez sensible ? — Le principe admis, la réaction sera-t-elle assez sensible pour être appréciable à des doses très faibles, telles que celles qui peuvent être en circulation dans le sang.

Pour résoudre cette question, nous avons effectué des dilutions croissantes des liquides en expérience, avec des sérums physiologiques.

Nous avons abouti aux constatations suivantes :

Au cours de différents essais, il ne nous a pas paru possible d'obtenir des réactions appréciables avec des dilutions

supérieures à 1/10 pour la toxine, à 1/15 pour l'antitoxine.

Néanmoins, si l'on tient compte que le pouvoir antigénique de beaucoup de sérums permet de les utiliser dans les réactions de fixation à des taux relativement élevés (de 0 cmc. 4 à 0 cmc. 8 dans certains cas), on conçoit que cela donne à la méthode une sensibilité suffisante.

2. La réaction ne sera-t-elle pas trop sensible ? — Cette question mérite quelques éclaircissements :

Il faut en effet se demander au préalable si l'impureté de l'antigène ne risque pas de mettre obstacle à la bonne marche de la réaction, et si, en particulier, la présence de plusieurs microbes dans une dilution ne gênera pas dans l'appréciation du diagnostic.

Nous avons vu que des résultats précédents il ressort que les microbes non diphtériques examinés ne dévient pas l'alexine en présence du sérum antitoxique ou du sérum antibactérien.

Nous signalerons seulement ici les essais de réaction opérés avec des mélanges de bacilles diphtériques authentiques purs et de cultures pures microbiennes d'une part ;

et avec des cultures de bacilles diphtériques impures, vérifiées au microscope, d'autre part.

Les mélanges et les cultures étaient les suivants :

a. Culture pure bac. 79 + culture Eberth 372.

b. Cult. pure bac. 79 + cult. pure mélitensis (de la collection Pasteur).

c. Cult. pure bac. 79 + cult. pure staphylocoque.

a'. Culture 103 impure. (Bac. longs + éléments variés : cocci, saprophytes divers.)

b'. Culture 103-*c* impure (Bac. longs + éléments divers multiples.)

Effectuée avec les anticorps ordinaires S.A.D. et S.A.M., *la déviation s'est effectuée normalement.*

La réaction n'est donc pas trop délicate, et si l'on parvient à recueillir sur un sujet une dilution antigénique suffisante, la présence d'impuretés telles que celles qu'on y peut rencontrer ne semble pas devoir gêner la marche de l'expérience.

Nous ne relatons pas d'autres essais faits dans le même sens et tout aussi probants, dans lesquels d'autres échantillons de bacilles souillés d'impuretés d'une part, et d'autre part des mélanges de toxine diphtérique et d'émulsion de microbes non diphtériques ont valablement servi d'antigènes.

Conclusions. — De cette petite série d'essais complémentaires on pouvait déduire la valeur de l'application de la méthode aux recherches de déviation à effectuer : puisqu'elles sont assez sensibles pour déceler des quantités de toxines ou d'antitoxines relativement peu élevées, et pas assez délicates pour que quelques impuretés les troublent au point de les rendre inutilisables dans la pratique.

II. — Applications pratiques.

Nous avons essayé d'appliquer la réaction de fixation :

1° au diagnostic des races diphtériques et pseudo-diphtériques ;

2° à l'étude biologique des réactions humorales.

§ 1er. — Essais de différenciation des bacilles diphtériques et pseudo-diphtériques.

Ces essais portent sur trop peu de cas pour entraîner une conviction suffisante. Ils doivent cependant figurer ici.

Nous avons vu que MM. Cathoire, Cadiot et Henry pen-

sent avoir pu différencier par la R. F. des bacilles diphtériques des pseudo et même des « para-diphtériques ».

Nos essais ne nous ont pas donné les mêmes résultats.

Ils concernent 6 échantillons, dont 3 répondent parfaitement au tableau du pseudo-diphtérique, c'est-à-dire :

bac. de morphologie diphtériforme,

bac. prenant le Gram,

bac. ne prenant pas le Neisser,

bac. ne faisant pas fermenter le glucose.

Laisse le cobaye indemne.

(Nous savons que ces caractères ne sont pas absolus.)

1° LF3 (Ecole Lailler).

Bacille grêle et moyennement long, à disposition enchevêtrée, prend le Gram, ne prend pas le Neisser, ne fait pas fermenter le glucose, laisse indemne le cobaye.

Réaction très nette, avec le sérum antimicrobien.

2° L_1 (Ecole Lailler.)

Bacille très court, en palissade, Gram positif, Neisser négatif, ne vire pas le glucose, avirulent.

Réaction franche, avec le sérum antimicrobien.

3° L 41 (Ecole Lailler.)

Bacille très court, Gram positif, sans corpuscules polaires, sans action sur le glucose, sans action sur le cobaye.

Réaction moins franche avec le sérum antimicrobien.

4° 181-D. (Institut Pasteur).

Bacille court, atoxique, ne vire pas le glucose.

Réaction très nette avec le sérum antimicrobien.

Ces 4 échantillons répondent bien au tableau classique du bacille pseudo-diphtérique. Nous voyons que 3 sur 4 ont une réaction indubitable, le 3e ne permettant pas de conclure avec netteté.

Par contre, les 2 autres races ont été choisies avec intention, pour contrôler la valeur de la réaction, parmi des

éléments qui, d'après leur seul examen macroscopique, devaient être écartés de la famille des corynébactéries. Ils ne ressemblaient que de très loin à des bacilles de Löffler.

Ce sont des éléments dont nous ignorons l'identité : on les rencontre quelquefois dans les cultures sur sérum, surtout quand on les laisse longtemps à l'étuve : il s'agit de bacilles liquéfiant le sérum, bâtonnets moyennement longs, prenant mal le Gram, qui leur donne, quand il est insuffisamment décoloré par défaut de technique, un aspect fragmenté, très grêle, pointillé. Leur orientation dispersée ne rappelle pas du tout l'enchevêtrement feutré des bacilles de groupe diphtérique. Ces éléments ne faisaient pas virer le glucose, et ne présentaient pas de corpuscules polaires par la double coloration de Neisser.

Nous ne les avons pas injectés au cobaye, et en un mot il suffisait d'un coup d'œil pour les éloigner du cadre des bacilles de Löffler ou d'Hoffmann.

Bacille F 10 } même aspect tous deux.
Bacille F 15 }

Au contact du sérum antibactérien on obtient avec ces deux antigènes une *hémolyse complète*.

Conclusions. — Ainsi, de ces 6 essais, 4 portaient sur des bacilles présentant l'aspect long, moyen et court du bacille de Löffler : sur ces 4, 3 ont été nettement positifs, le 4e restant ambigu, les bacilles, qu'on est en droit, si l'on croit à la différenciation du bacille de Löffler et de celui d'Hoffmann, de ranger parmi ce dernier groupe, de par la réaction de fixation, se dénotent proches parents des bacilles vrais.

Au contraire, des bacilles ne ressemblant que grossièrement au bacille diphtérique ne fixent pas l'alexine.

Si nous pouvions de ces trop peu nombreux essais nous permettre de prendre parti dans la question des pseudo-

diphtériques, nous ne saurions nous empêcher de rapprocher ces faits d'autres constatations que nous avons pu faire au cours de ces examens, bacilles n'ayant pas viré le glucose tournesolé et tuant le cobaye, bacille ne prenant pas le Neisser et virant le glucose, etc...,et d'exprimer notre opinion personnelle,*en nous rangeant parmi les unicistes :*

1. Il y a des bacilles diphtériques trimorphes (longs, courts, moyens),

virulents *et diphtérogènes*, les uns produisant de la toxine, les autres des fausses membranes.

2. Il y a des bacilles diphtériques trimorphes virulents *et non diphtérogènes*, parce que maîtrisés par des organismes aguerris toujours sur le pied de résistance.

3. Il y a des bacilles diphtériques, surtout courts, atoxiques et avirulents.

4. Il y a des bacilles diphtériques dégénérés (mais peut-être et sans doute régénérables).

5. Enfin, les caractères par lesquels on a voulu scinder nettement le groupe des corynébactéries nous semblent insuffisants et le terme de bacille pseudo-diphtérique trop accusé pour désigner le « parent pauvre » du bacille de Löffler.

§ 2. — Etude biologique des réactions humorales vis-à-vis du bacille diphtérique.

(ET DES CORPS OU ANTICORPS QUI EN DÉRIVENT)

Au début de ces essais, nous nous proposions un peu au hasard d'étudier les réactions du sang, ou des urines, ou du mucus naso-pharyngé, tantôt avec un antigène, tantôt

avec un autre. Pour éviter la confusion, nous nous bornerons à signaler ici la méthode par laquelle nous nous sommes proposés d'explorer en tous sens la réaction que pouvaient présenter les humeurs examinées.

Puisqu' « *a priori* » nous ignorions :

1° si les liquides examinés étaient à la fois *privés* de corps microbiens ou toxiniques d'une part, d'anticorps microbiens ou d'antitoxines de l'autre,

2° s'ils *contenaient* des *corps* microbiens ou toxiniques,

3° s'ils contenaient des *anticorps* microbiens ou des antitoxines,

le mieux était d'utiliser un dispositif comprenant la série complète des réactifs.

Il suffisait pour cela, ayant déjà expérimenté une série de 4 dilutions :

$$a \begin{cases} 1. \text{ Dilution de bacille diphtériques} \\ 2. \text{ Dilution de toxine diphtérique} \end{cases}$$
$$b \begin{cases} 3. \text{ Dilution de sérum antimicrobien} \\ 4. \text{ Dilution de sérum antidiphtérique.} \end{cases}$$

et sachant qu'elles n'étaient spontanément pas hémolysantes, d'installer pour chaque liquide à étudier et inventorier une *série de 13 tubes*, groupés 3 par 3, chaque escouade de 3 tubes répondant à une réaction de fixation pour un des 4 antigènes ou anticorps, avec un témoin-antigène ou anticorps, le 13e tube servant dans chaque série de témoin pour le liquide à examiner.

Nous schématisons dans le tableau ci-contre le dispositif de l'expérience, qui nous dispense d'en décrire le protocole.

Le tout tient sur un porte-tubes qu'on a facilement en

mains et dont un coup d'œil suffit à suivre les variations dans les 4 réactions cardinales qu'on veut explorer.

Ce dispositif, dont l'imperfection capitale est de grouper des matériaux dont le pouvoir anticomplémentaire varie avec chaque groupe, moyennant quelques précautions nous a cependant permis de discerner rapidement qu'au moins dans le sérum sanguin, auquel nous consacrerons uniquement les notes qui suivent, on ne trouvait presque jamais de substances antigéniques.

Aussi, avons-nous par la suite renoncé à opposer au sérum des sujets examinés les anticorps : sérums antimicrobien et antitoxique. D'ailleurs, ce faisant, on supprime une objection capitale à l'interprétation des résultats : la dévia-

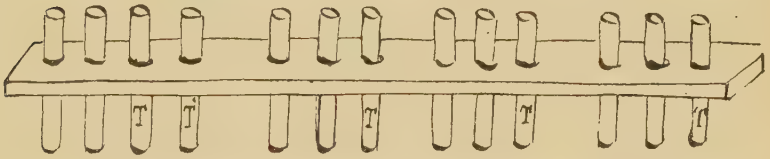

Fig. 2. — Schéma montrant la disposition d'une expérience : les 2 premiers tubes de chaque groupe mettent en rapport le liquide à étudier d'une part, l'antigène ou l'anticorps de l'autre ; le 3e et le 4e tube servent de témoins pour le liquide seul d'une part (4e tube de la 1re série) et pour les antigènes ou anticorps de l'autre.

tion du complément dans une réaction où l'on oppose du sérum de cheval (quelle que soit sa nature), à du sérum humain, ne peut-elle tenir tout simplement à la présence d'anticorps dans celui-ci pour celui-là ?

Néanmoins, si l'on doit écarter comme suspects les rares résultats positifs trouvés (et il n'en sera pas fait mention ici), on peut faire état des résultats négatifs qui sont l'immense majorité, et nous verrons les interprétations qu'on en peut tirer.

PREMIÈRES RECHERCHES

Matériel utilisé. Classement des résultats.

L'ensemble de ces investigations a porté sur 58 sujets, dont 56 enfants et 2 adultes.

Il s'agit de malades atteints d'affections les plus diverses, parmi lesquelles nous n'avons pu, malheureusement, vu la pénurie de diphtéries examinées à l'hôpital Saint-Louis, suivre de près que peu d'angines à bacilles de Löffler ou de croups.

Cependant, sur les quelques cas obtenus, nous avons pu faire des remarques à souligner.

Les autres cas sont surtout des angines, des fièvres éruptives, coqueluches, et des maladies générales.

Il existe aussi dans cette série des sujets sains dont nous avons interrogé les réactions.

Toutes ont été effectuées dans le quadruple sens sur lequel nous avons déjà insisté.

Une très grande partie concernent l'étude parallèle du sérum et des urines.

La grande majorité des examens n'ont pu être pratiqués qu'une fois chez le même sujet.

Pour terminer, nous citerons des résultats de quelques examens de sérums d'animaux, avant et après l'injection de souches microbiennes.

Il reste à classer les résultats obtenus.

Nous les rangerons sous 3 rubriques :

1. Sujets non diphtériques, n'hébergeant pas le bacille ;
2. Sujets non diphtériques, porteurs de bacille ;
3. Diphtériques.

Note. — Les réactions antitoxiques démontrées par les réactions de fixation seront désignées par le signe R. F. = +

(Presque toujours les antigènes toxine et microbe marchent dans le même sens dans ces essais.)

I. — Sujets non diphtériques n'hébergeant pas le Bacille de Löffler.

A. Angines (érythémateuses et pultacées).

N° 43		R. F. = o
N° 62	(angine rouge)	R. F. = +
N° 68		R. F. = o
N° 94	A. rouge	R. F. = o
N° 102	A. pultacée	R. F. douteuse
N° 134	A. érythémateuse	R. F. = o
N° 150	A. pultacée	R. F. = +
N° 152	*id.*	R. F. douteuse

On trouve donc 2 réactions franches, 6 réactions non valables.

La proportion de 2 sur 8 pour les réactions nettes paraîtra assez élevée.

B. Coqueluches. — Sur 3 examens (nos 107, 108, 109), on trouve une réaction nette, les 2 autres négatives.

C. Scarlatines. — 3 enfants examinés (nos 66, 98, 101). Les 3 réactions sont négatives.

D. Rougeoles. — 4 enfants examinés (nos 75, 89, 96, 101), sur lesquels on trouve 2 réactions fortement positives.

E. Diverses affections. — Sur 14 sujets atteints d'affections variées, 3 présentent une réaction franche.

L'un (n° 450) est un ictère catarrhal ;

le 2e (L5) est un petit teigneux ;

le 3e (n° 77) est un nourrisson atteint de gale. Il a eu la diphtérie il y a 3 mois.

Les 11 autres (nos 445, D. S., 448, 70, 455, 457, 105, 111, 460, 110, L. 28) ne présentent pas de déviation du

complément, et sont atteints respectivement de vomissements acétonémiques, néphrite chronique, syphilis héréditaire, congestion pleuro-pulmonaire, fièvre typhoïde, syphilis osseuse, péricardite rhumatismale, chorée, myélite, spléno-pneumonie, teigne.

F. Sujets sains. — Au nombre de 2 seulement, le sérum de l'un présente la réaction antitoxique (a eu récemment la coqueluche), l'autre ne l'a point (a eu la diphtérie il y a 6 mois, et a reçu à cette époque du sérum antidiphtérique en injection sous-cutanée).

II. — Sujets non diphtériques porteurs de bacilles

A. Maladies infectieuses. — A. Scarlatine. — Sur 2 scarlatineux (n°s 76 et 78), dont les gorges recèlent du bacille court, on a 2 réactions négatives.

B. Rougeole (n° 93, n° perdu). — Sur 2 rougeoleux, hébergeant aussi des bacilles courts, on trouve une réaction antimicrobienne, et une réaction nulle.

B. Porteurs sains. — Les examens ont porté sur 7 enfants, dont 2 proviennent de l'entourage immédiat de diphtériques; les 5 autres viennent de l'école Lailler.

A. Porteurs familiaux. — N° 38 D. Bac. court. — *Réaction nette.*

N° 103. C. Bac. longs tuant en 36 h. le cobaye.

Au 1er examen, à l'entrée, le sérum de l'enfant est très hémolysé, et aussi très hémolytique : il est impossible de conclure.

Au 2e examen, 13 jours après, *réaction très nette.*

Il faut souligner ces 2 résultats positifs chez des porteurs familiaux.

B. Porteurs en milieu non récemment contaminé. — Les 5 cas étudiés à l'école Lailler concernent les porteurs de bacilles, dont nous donnons ci-dessous les caractéristi-

ques qui mériteraient de les classer parmi le groupe d'Hoffmann.

LF 3. B. longs. Neisser —. Glucose —. Cobaye —. Réaction positive.

L 18. B. courts. Neisser —. Glucose —. Cobaye —. Œdème. Réaction positive.

LF. 7 B. courts. Neisser +. Glucose +. Cobaye —.

L 8. B. très courts. Neisser, glucose et cobaye —.

L 41. B. très courts. Neisser, glucose et cobaye —.

Pour les 3 derniers, *réaction négative*.

En somme, pour les 2 porteurs familiaux venant du contact d'un diphtérique, on trouve 2 réactions nettes ; sur 5 porteurs de bacilles avirulents, on trouve 2 réactions positives et 3 négatives.

Ces constatations, portant sur peu de cas, peuvent cependant être déjà notées.

III. — Dans la diphtérie.

9 enfants seulement constituent le lot d'examens afférents à cette question intéressante.

2. N° 41.

Croup. Bacilles longs.

L'histoire de cet enfant mérite d'être très brièvement rapportée.

On l'amène à la salle Sevestre le 9 nov. 1912, et le diagnostic de faux croup est porté, l'enfant présentant une laryngite à symptômes atténués. Pas de sérum.

La R. F. est effectuée le lendemain, avant qu'on n'ait vérifié les résultats de l'ensemencement.

Elle indique une *réaction de défense* très marquée.

Puis l'examen des cultures montre qu'il s'agissait d'un bacille de Löffler long, qui reçut plus tard les confirmations signalétiques des épreuves d'Escherich et de Neisser.

Il est sorti de l'hôpital le 21 nov., toujours porteur de bacilles longs, malgré des lavages répétés de gorge.

Ici, encore, constatation d'anticorps permettant d'escompter une solide résistance.

3. N° 56.

Croup à bacilles longs.

L'enfant, scarifiée avant l'injection d'antitoxine, ne présente *pas de réaction* d'anticorps à l'épreuve faite avec l'antigène microbien.

Elle a été injectée dès après la scarification, son état étant assez sérieux.

4. N° 60.

Il s'agit ici d'une angine unilatérale, à plaque grisâtre, d'aspect douteux, les contours de la fausse membrane étant bien nets, un peu réguliers pour une diphtérie. Bon état général.

L'enfant reçoit à l'arrivée 30 cmc. de sérum et le sang n'est prélevé que le lendemain.

Réaction nettement positive, indiquant de l'antitoxine dans le sang.

(Noter que l'antigène est uniquement microbien.)

Ici, il aurait pu s'agir soit d'anticorps naturels, soit de sérum antidiphtérique passé dans le torrent circulatoire.

Nous aurons l'occasion de voir qu'après l'injection d'antitoxine le sang peut très bien ne pas présenter de réaction d'anticorps.

5. N° 90. — Angine érythémateuse à bacilles courts.

Bon état général. *Réaction douteuse.* Interprétation à abandonner.

6. N° 69. — Croup, à bacilles longs — (tuant le cobaye en 48 h.).

1er examen, avant l'injection de sérum.

Sérum empêchant, quoi qu'on fasse.

2e examen, 5 jours après entrée.

Urines : déviation nette.

3e examen : 40 jours après l'entrée.

Le sang présente nettement la *réaction antitoxique.*

Cas intéressant : par la réaction antitoxique notée au départ et par la persistance constatée de bacilles longs (tuant encore à ce moment le cobaye en 40 heures).

7. N° 79. — Angine mortelle (bacilles longs).

L'enfant avait reçu du sérum antidiphtérique avant son arrivée.

Réaction antitoxique dans le sang, à l'arrivée.

2e examen (le lendemain).

Sérum et urine présentent cette fois la *réaction type ;* il est vrai que l'enfant était saturé de sérum antidiphtérique. On retrouvait la réaction jusque dans le liq. céphalo-rachidien.

L'examen des fausses membranes de cet enfant donnait également la même réaction.

8. N° 91. — Angine mortelle (bacilles longs).

Ce cas soulève une question intéressante.

A son arrivée, avant l'injection sérique, le sang est recueilli.

A l'examen, *pas de réaction.* Cependant, l'aspect lamentable de l'enfant parlait éloquemment en faveur d'une intoxication profonde, et si, dans certains cas, il était possible de recueillir la preuve de l'existence de toxine dans le sang, c'était bien dans celui-là. Cependant, dans les tubes où le sérum sanguin de l'enfant était mis au contact de sérum antitoxique et antimicrobien, on ne décelait aucune réaction positive. (Nous avons vu plus haut que l'existence d'une réaction positive ne pouvait pas logiquement être retenue, mais que son absence avait la valeur d'un fait réel et admissible.)

Aussi nous paraît-il (et la majorité des auteurs qui, par d'autres procédés, ont recherché la toxine dans le sang, sont de cet avis) qu'il doit être tout à fait exceptionnel de l'y trouver. Elle doit être rapidement fixée par certains organes, tels que le foie, la capsule surrénale, les lipoïdes du système nerveux.

L'enfant meurt, ayant reçu une injection massive de sérum antitoxique, et l'on retrouve, *après l'autopsie*, dans le sérum du sang recueilli par ponction du cœur sur le cadavre, des réactions nettes montrant la présence d'anticorps pour la toxine et le bacille.

9. N° 103. — Croup (à bacilles longs et moyens).

Chez cette enfant, les fausses membranes broyées et diluées, examinées 11 heures après l'injection de sérum antitoxique, réagissaient comme si *elles contenaient de la toxine*, en présence de l'anticorps sérum antidiphtérique.

Fait remarquable : le sang prélevé au même moment présentait la même réaction.

Nous avons déjà insisté sur ce point : il n'est pas possible de conclure de ce fait à la validité de la réaction, qui peut porter simplement sur l'antagonisme des sérums d'homme et de cheval.

Si l'on avait fait le contrôle de l'épreuve de la précipitation en mettant au contact *in vitro* le sérum de l'enfant et du sérum de cheval, peut-être aurait-on pu déduire de ces faits.

A son départ, 14 jours après l'entrée, on réexamine la réaction du sang, dont le sérum est malheureusement empêchant à tous degrés pour le complément employé.

Conclusions des examens afférents aux recherches bilatérales d'antigènes ou d'anticorps dans le sérum sanguin. — Il est évident qu'il est impossible, d'un ensemble de faits assez disparates et trop peu nombreux, de déduire

nettement. De plus, ces faits sont trop complexes, pour comporter des solutions simples ; ils mettent en effet en jeu les questions de combinaisons d'antitoxine et toxine, qui ont suscité parmi les biologistes spécialisés les plus longues et les moins concluantes discussions.

Nous ferons simplement les brèves réflexions suivantes, suggérées par la lecture des faits :

1° Ils paraissent montrer la possibilité de reconnaître la présence de sérum antidiphtérique dans le sang, quand il y est déversé en masse ;

2° Ils montrent nettement la rareté extrême de la possibilité de déceler dans le sérum sanguin, par la réaction de fixation, la présence de corps toxiniques.

Cela était d'ailleurs à prévoir par la théorie.

Alors que l'antitoxine, qu'elle soit introduite artificiellement à doses massives dans la circulation, ou qu'elle y soit déversée à petites doses continues par la réaction organique naturelle contre le bacille dont le malade est porteur, est théoriquement facile à y déceler — (puisque, dans un cas, il s'agit de doses fortes mettant un certain temps à s'éliminer et que, dans l'autre, il s'agit de production incessante de ces anticorps),

au contraire, la toxine, produit à éliminer, est soumise à l'effort de l'organisme qui, par tous ses émonctoires, cherche à s'en débarrasser et très probablement aussi la fixe sur toutes les cellules qui ont pour elle de l'affinité.

Pour toutes ces questions d'ordre si élevé, il faut attendre des faits plus nombreux avant de conclure.

3° Relativement aux cas examinés où les malades n'étaient pas diphtériques, nous pouvons remarquer que :

1° Les porteurs familiaux semblent réagir énergiquement, les porteurs de bacilles atoxiques beaucoup moins.

2° Parmi les malades sur lesquels on n'a pas trouvé de

bacilles à un examen, il faut noter la présence de sujets dont le sang, par la réaction de fixation, semble antitoxique. (Les rougeoleux surtout.) Ces sujets ont-ils eu autrefois à lutter contre le bacille?

Et la réaction constatée est-elle un indice réel d'immunité relative ou absolue?

C'est pour répondre à cette question que des recherches plus complètes devaient être ultérieurement dirigées dans un sens un peu plus large.

DEUXIÈMES RECHERCHES

Tablant sur la rareté des constatations d'antigènes diphtériques dans le sérum des sujets examinés et sur le mal fondé des réactions qui, à première vue, sembleraient les déceler, nous avons, dans cette 2e période, simplement tâché de révéler la présence dans le liquide sanguin des anticorps microbiens ou toxiniques.

Actuellement même, il nous semblerait logique, pour simplifier les recherches, de n'user comme antigène que d'un mélange bien éprouvé de bacilles diphtériques en culture de quelques jours. (La toxine est trop inconstante, et d'ailleurs c'est à la totalité du bacille et de ses produits de sécrétion que l'organisme oppose sa résistance. Il est logique de penser que c'est pour cet antigène complexe qu'il doit fournir le plus d'anticorps.)

Dans cette partie de nos essais, un grand nombre de constatations, soit négatives, soit positives, les premières étant de beaucoup les plus nombreuses, ont pu être faites sur le sérum de nombreux sujets sains ou non diphtériques et n'hébergeant pas le bacille.

Elles n'ajoutent rien aux notions que nous ont fournies celles que nous avons signalées dans la 1re partie.

A. Quelques réactions de fixation nettes ou légères. — A. *Mme. J... 18 ans.* Syphilis. Hospitalisée à la Crèche.

On lui prend du sang pour faire la réaction de Wassermann. On trouve en même temps la *réaction de déviation nette.*

L'ensemencement de la gorge est négatif. En l'interrogeant on apprend qu'elle a eu, il y a 8 mois, une angine blanche, avec ganglions cervicaux, et que son état général était à ce moment très mauvais.

De cet examen on ne peut rien inférer de certain.

B. *N° 184. Pell.A..*, sœur d'une petite diphtérique (angine àbacilles longs.) Elle-même a quelques bacilles courts dans la gorge.

Réaction légère.

C. *N° 503. Lah... P.* Cet enfant, reçu à la salle Bergeron, fait une angine, pour laquelle on le passe à la diphtérie. Il présente une *réaction de fixation typique*, et quelques rares bacilles courts dans le pharynx.

D. *N° 200. Croup léger.* Cet enfant, très jeune, 13 ans, avait un croup à bacilles longs, qu'il supportait à merveille, jouant sur son lit. L'examen de la réaction de fixation, fait avant l'injection d'antitoxine, montrait chez lui l'existence d'une *déviation nette.*

Le pronostic porté était très favorable, quand l'enfant meurt la nuit dans un accès de suffocation.

La mort ici n'est pas imputable à l'intoxication, mais à un accident mécanique, tout à fait indépendant de l'état d'empreinte toxique de l'organisme.

B. Réaction nulles. — Ces réactions sont de beaucoup prédominantes : nous ne citerons, sans aucun détail, que les cinq suivantes, parce qu'elles concernent le sérum de diphtériques ou de porteurs de bacilles.

A. *N° 207.* Angine diphtérique à bacilles moyens et longs récente. *Réaction négative.*

B. *N° 207-D.* C'est la sœur du précédent; elle héberge des bacilles longs, non diphtériques. — *Réaction négative.*

C. *N° 240.* D. *n° 248.* Ces deux sérums appartiennent à 2 petits malades atteints d'angine diphtérique banale, près du début; ils ont été prélevés avant l'injection sérique. *Réactions négatives.*

C. *N° 244.* Au contraire, ici le sérum a été recueilli 4 jours après l'injection d'antitoxine, et cependant la réaction de fixation est encore *absente*, ce qui montre le rôle effacé que peut jouer le sérum hétérogène dans la production des déviations qu'on observe dans le liquide sanguin.

Les essais ci-dessous relatés ont eu pour but de rechercher s'il y avait un rapport réel entre la constatation positive de la réaction antimicrobienne ou antitoxique dans le sang des sujets et l'existence effective de propriétés immunisantes dans le même liquide.

La méthode est éminemment simple :

Avec le même sang nous avons fait une réaction de fixation et cherché en même temps à protéger un cobaye contre des doses mortelles de toxine ou (fait plus probant encore) contre la culture de bacilles virulents.

Voici quelques exemples :

1. *Etude biologique des réactions sériques consécutives à une angine fruste.* — M^lle^ C..., infirmière du pavillon de la diphtérie, à l'annexe Grancher.

A bien voulu à 4 reprises se laisser prendre 20 cmc. de sang par ponction veineuse et mérite tous nos remerciements.

Dans le milieu du mois de février 1913, en pratiquant l'ensemencement de la gorge de M^lle^ C..., qui accusait d'ailleurs une rougeur des piliers et un peu de douleur à la déglutition depuis plusieurs jours, on isole du bacille diphtérique long et granuleux.

La réaction de déviation pratiquée à cette époque est d'une netteté typique.

Il s'agit donc, on le voit, d'une forme fruste d'angine diphtérique.

La malade ne s'était d'ailleurs plainte que plus tard de ses symptômes d'angine.

Elle fut sur le moment, et pendant quelque temps, considérée simplement comme un porteur de germes, et à ce titre n'a pas reçu d'injection de sérum.

En essayant la virulence du bacille isolé, on constate que *la culture sur bouillon tue en 24 heures un cobaye moyen.*

On cherche à voir si la réaction de l'anticorps correspondrait à une réaction immunisante, et dans ce but on injecte préventivement, le 3 mars, un cobaye avec 2 cmc. de *sérum* C..; un 2e cobaye est injecté de la même manière.

Le lendemain, on inocule simultanément l'un des 2 cobayes précédents et un 3e cobaye témoin avec 1 cmc. de culture de 20 heures du bacille 175, isolé de la gorge du porteur. Tandis que le cobaye témoin meurt en 20 heures environ avec toutes les lésions classiques de l'intoxication diphtérique aiguë, le cobaye injecté préventivement, après avoir présenté, pendant les 3 jours suivants, un peu d'œdème au lieu d'inoculation, guérit définitivement.

Le même jour où on avait inoculé ces 2 cobayes avec la culture complète du bacille 175, on inoculait au 2e cobaye injecté préventivement 1 cmc.5 de toxine diphtérique venant de l'institut Pasteur et dilué au 1/200. En même temps, on inocule 1 cmc. seulement de la même dilution à un cobaye témoin et 1 cmc. d'une dilution au 1/100 à un 3e animal.

Celui-ci meurt 28 heures après; l'animal qui avait reçu seulement 1 cmc. de la dilution au 1/200 meurt 4 jours après.

Au contraire, l'animal injecté préventivement avec une

dose contenant 1/3 de poison de plus, le lendemain même de l'inoculation non seulement ne présentait pas le moindre œdème, mais était d'une vivacité parfaite, et présentait tous les attributs de la santé.

Donc, *immunisation effective* contre la culture et contre la toxine.

Le 9 mars. Nouvelle prise de sang. *Réaction de fixation caractéristique* dans les tubes d'antigène.

On pratique sur 4 animaux des recherches analogues aux premières :

1 témoin est inoculé avec une toxine vieille de 13 jours, qui le tue en 36 heures, à la dilution de 1/50.

Un 2e animal reçoit préventivement 1 cmc. de sérum C..., et le lendemain matin 1 cmc. de la solution à 1/50 de toxine. Il ne présente pas d'œdème les jours suivants.

Un 3e animal reçoit simultanément 2 cmc. de sérum C... sous la peau du flanc droit et 1 cmc. de la toxine diluée au 1/50.

Le lendemain, il présente un léger œdème, qui, les jours suivants, aboutit peu à peu à une escarre lardacée. L'animal finit par guérir.

Enfin, un 4e animal reçoit le matin 1 cmc. de la dilution au 1/50 de toxine, et 8 heures après, sous la peau du flanc opposé à l'inoculation, 0 cmc. 4 seulement (le fond du tube) de sérum C... Il meurt environ 40 heures après l'inoculation.

On voit très bien d'après l'ensemble de ces 4 expériences le *rôle immunisant* très net du sérum dont la *réaction antitoxique* était si patente. Par contre, à mesure que l'inoculation se rapproche de l'injection sérique, les phénomènes d'immunisation deviennent moins marqués, jusqu'à disparaître quand l'injection antitoxique (trop faible) a lieu après l'inoculation.

Pour le degré de l'immunisation, ces débuts de recher-

ches montrent qu'il n'est évidemment pas considérable.

Le 19 novembre 1913. Plus de 8 mois après, un ensemencement de la gorge montre l'absence de bacilles diphtériques.

Du sang a été recueilli par ponctions veineuses, et, pour des causes secondaires, a dû être pendant 5 jours conservé à la glacière avant d'être utilisé pour rechercher la réaction de fixation.

Essayé à 2 reprises, ce sérum est reconnu incapable de donner le renseignement demandé : il est complètement « empêchant ».

Le 22 novembre, on utilise ce sérum, dont l'aspect n'est pas engageant (il est recouvert d'une couche de moisissures malodorantes) pour tenter des essais d'immunisation.

Un cobaye reçoit sous la peau du flanc gauche 3 cmc. de ce sérum.

Le lendemain, il reçoit sous la peau du flanc droit 1 cmc.5 de toxine datée du 17 novembre diluée au 1/150.

Tandis qu'un cobaye injecté en même temps avec une dose analogue du même poison meurt en 36 à 40 heures —,

tandis qu'un 2e cobaye témoin injecté la veille avec 3 cmc. de sérum provenant d'un sujet atteint de diphtérie au début, et dont la réaction de fixation était négative, recevait seulement 1 cmc. de toxine et mourait 36 à 40 heures après,

le cobaye immunisé par le sérum C..., en voie de putréfaction cependant, restait indemne et sans œdème.

Enfin, un 4e animal reçut à la fois 2 cmc. du sérum C... d'un côté et 1 cmc. 5 (1/3 de plus que le témoin) de toxine diluée au 1/150. Le lendemain, il présente un peu d'œdème, qui augmente le surlendemain, puis diminue graduellement pour disparaître définitivement.

Le 5 décembre, l'animal avait dépassé son poids initial.

Les faits dans cette histoire parlent trop clairement pour qu'il soit nécessaire d'y appuyer. *Il y avait aussi nettement que possible concordance entre la réaction de l'anticorps et la réaction immunisante.*

2. Etude biologique d'un cas d'immunisation par diphtérie antérieure. — G... R., salle Triboulet n° 9.

L'enfant est soigné dans le service pour une néphrite grave, avec oligurie intense.

Le 10 avril, sur du sang prélevé à titre thérapeutique, on constate une *réaction de fixation* intense, et l'on apprend seulement après que le malade a eu la diphtérie il y a 1 an, et la rougeole il y a 3 semaines.

L'ensemencement de la gorge, bien qu'il n'y ait pas trace d'angine, montre la présence de bacilles moyens et longs, granuleux. L'enfant ne reçoit pas d'injection de sérum.

On expérimente une série de 4 animaux pour voir s'il y a corrélation entre la réaction de fixation et une réaction immunisante.

Le 12 avril, un cobaye reçoit préventivement 1 cmc. 5 de sérum de l'enfant. Le lendemain on lui inocule 1 cmc. d'une culture de 24 heures de bacille diphtérique n° 750-V. Celui-ci tue en 34 heures le cobaye témoin. Or, l'animal, protégé par la minime injection préventive de 1 cmc. 5 contre la culture redoutable, survit pendant 60 heures. Il faut signaler ici que c'était un très petit cobaye de 320 gr. et d'aspect peu florissant. On peut cependant interpréter son cas comme celui d'une immunisation relative, si on le compare au cas de mort du témoin, qui était un gros et solide animal de 560 gr. (N'ayant pas eu sous la main d'animaux comparables, nous avions préféré, pour pouvoir juger équitablement les faits, choisir comme témoin l'animal le plus résistant et tâcher de protéger le plus fragile.)

Le 13 avril, 2 autres animaux sont expérimentés, de poids sensiblement égal cette fois.

L'un, pesant 560 gr., reçoit coup sur coup 1 cmc. de sérum de l'enfant et 2 cmc. de toxine diphtérique diluée au 1/200. Il reste complètement *indemne*, alors qu'un témoin, un cobaye de 610 gr., inoculé à la même heure avec la même dose du même poison, *meurt* 48 heures après avec les lésions caractéristiques de l'intoxication diphtérique.

Le 5 mai, on pratique chez le même enfant une deuxième prise de sang. La réaction, près d'un mois après le premier examen, est *tout aussi franche.*

Le 8 mai, on procède à un nouvel examen du pouvoir immunisant du sérum.

Un cobaye est injecté à cette date avec 2 cmc. de sérum 212, et reçoit le lendemain 0 cmc. 5 de culture mixte P 750 + 175.

3 autres cobayes vont servir de témoins et sont tous trois injectés le même jour avec des sérums ne possédant pas de pouvoir fixateur :

L'un reçoit la forte dose de 3 cmc. 5 de sérum n° 220, (scarlatine, pas de bacilles). Inoculé le lendemain avec **0** cmc. **4** de la culture si virulente, il n'est pas protégé par ses 3 cmc. 5 de sérum et meurt en 30 heures.

Le deuxième reçoit la grosse quantité de 5 cmc. de sérum 518 (granulie — réaction de fixation négative). Inoculé le lendemain, il meurt en 48 heures.

Le 3e enfin reçoit préventivement 3 cmc. 5 de sérum 213 (angine diphtérique au 2e jour. Bacilles moyens et grêles. Réaction de fixation absente). Il meurt également 48 heures après l'inoculation virulente.

Quant au cobaye qui a reçu le seul sérum présentant une

belle déviation du complément, il reste sans œdème, mais perd 30 gr. en 3 jours (400 gr. au lieu de 430 gr.).

Le 13 mai, 4 jours après l'inoculation, on lui réinjecte 1 cmc. 5 du sérum 212, d'aspect et d'odeur indiquant un très fâcheux état de conservation. Pourtant, 3 jours après, l'animal pèse 450 gr., 20 gr. de plus qu'au début de l'expérience, et est plein de vie.

Ces essais nous paraissent aussi démonstratifs qu'on les peut souhaiter, puisque, *tandis que 3 sérums, de réaction négative, ne protégeaient pas l'animal, à la dose de 3 cmc. 5 à 5 cmc., seul le sérum qui déviait le complément, à plus faible dose, suffisait à l'immuniser.*

3. — Réaction de fixation nette et léger pouvoir immunisant du sérum. — N° 192-C. : Petit rougeoleux, porteur de bacilles longs. — Le sang de l'enfant présente une *belle réaction de déviation.*

Le 14 avril, injection préventive à un cobaye de 400 gr. de 1 cmc. de sérum.

Le lendemain l'animal reçoit 0 cmc. 5 d'une culture toxique de 24 heures, constituée par un mélange de bacille P-750, et de bacille 175, qui tue en 24 heures à peine le témoin inoculé en même temps.

Le cobaye est préservé pendant 4 jours et 10 heures, et meurt à ce moment avec les symptômes de l'intoxication diphtérique.

Donc protection *légère*, qu'on aurait sans doute rendue plus efficace avec une dose plus forte de sérum.

En même temps que le témoin inoculé avec la culture, on avait inoculé avec la même dose de culture 2 autres cobayes, *l'un* piqué avec 1 cmc. 75 de sérum 197 (provient d'une enfant atteinte d'angine diphtérique commune à bacilles longs à son début) dont la réaction de fixation est négative, *l'autre*, avec 1 cmc. de sérum 195 (angine pultacée cryp-

tique, avec enduit grisâtre suspect, ganglions et facies grippé) dont la réaction de déviation est négative.

Le 1er de ces deux cobayes meurt en moins de 24 heures, ce qui montre l'absence complète simultanée des deux réactions.

Le 2e a été courtement protégé : il a mis 60 heures à mourir.

Dans ce cas on doit reconnaître l'absence de parallélisme entre les 2 réactions. Il est bien certain d'ailleurs que la dose de 1 cmc. de sérum ne doit guère être immunisante quand il s'agit de neutraliser des toxines aussi actives que celles des bacilles que nous avions inoculés. Aussi pour apprécier des réactions d'immunité assez peu considérables, si l'on ne dispose que de peu de sérum, vaut-il mieux se servir de toxine que de cultures complètes.

4. — *Absence simultanée de pouvoir fixateur et de pouvoir immunisant sur des sérums d'un diphtérique et de porteurs de bacilles.* — *Le 12 avril*, entre au pavillon Sevestre la petite *H... Gilberte*, atteinte de diphtérie pharyngée typique, à bacilles longs.

On recueille avant l'injection sérique du sang de l'enfant (n° 197).

On pratique ensuite l'examen des gorges de son entourage.

Mère : n° 197 B : pas de bacilles.
Sœur : n° 197 C : bacilles courts.
Frère : n° 197 D : bacilles courts.
2e frère : n° 197 E : pas de bacilles.

On récolte sur tout le monde du sang dans la veine et on adjoint à tous ces sérums deux autres sérums : n° 513 (pneumonique) et n° 515 (syphilitique) pour augmenter de deux témoins la série.

Sur *aucun des 6 sérums* expérimentés, on ne constate de

réaction de déviation, les essais étant repris à 3 jours d'intervalle.

(Noter que l'angine diphtérique est de début récent.)

Un cobaye est injecté le même jour, 18 avril, avec le sérum de chaque sujet, à des doses de 1 cmc. 5 à 2 cmc. 5, suivant les quantités de sérum dont on dispose.

Le lendemain tous sont inoculés avec 0 cmc. 5 d'un mélange de cultures de 24 heures de bacilles P 750 et 175.

Tous meurent en 30 à 36 heures après l'inoculation, sauf le cobaye injecté avec le sérum 197-D, qui met 7 jours et 12 heures à mourir et a ainsi été protégé.

Dans l'ensemble, à cette exception près, les réactions ont marché de pair. Nous n'avons pas trouvé la cause de cette résistance, n'ayant pu revoir l'enfant 197-D et savoir s'il avait déjà eu la diphtérie.

5. — Résultats analogues aux précédents chez une diphtérique, deux porteurs de bacilles et un rhumatisant.

On notera ici encore au sujet de l'angine diphtérique que *la réaction de fixation manque* au début de la maladie (n° 208).

Pour les autres sérums (n^{os} 516, rhumatisant — 206, rougeoleux vecteur de bacilles courts ; — 207-C, porteur de bacilles), ils n'ont à *aucun degré de pouvoir fixateur*, sauf une légère résistance à l'hémolyse pour le dernier.

De même tous les cobayes injectés préventivement avec ces sérums respectifs *meurent* 24 heures après l'inoculation tout comme le témoin. L'animal injecté avec le sérum 207-C survit seul 60 heures.

Pour tous ces examens, on peut encore constater la *concordance des deux propriétés du sérum.*

Remarques générales sur la réaction de fixation et ses applications à la diphtérie.

En partant des hautes discussions pathogéniques sur l'ubiquité du germe, la contagiosité et l'immunité dans la diphtérie, nous avons vu que l'idée de rechercher dans les humeurs la trace des réactions intimes effectuées dans l'organisme conduisaient tout naturellement à utiliser dans ce but la réaction de fixation.

Nous nous sommes surtout attachés à en établir la légitimité, et, reprenant à la base même les expériences fondamentales qui en établissent la valeur, à démontrer le droit qu'on a de l'utiliser aux fins proposées.

Si nous envisageons dans la pratique les faits qu'elle engage à confirmer ou à infirmer et les notions qu'elle permet d'étendre,

au point de vue bactériologique, elle nous engage à confondre dans la même famille les bacilles diphtériques et les pseudo-diphtériques ;

au point de vue de l'étude des liquides de l'organisme, si l'on se borne à celle du sérum sanguin, elle permet de faire des constatations d'un grand intérêt, sur lesquelles il faut maintenant faire quelques réflexions et quelques critiques.

En effet, si l'on passe en revue les documents recueillis, il est évident que, dans chaque groupe, il n'existe pas encore un nombre de faits suffisants pour dicter des conclusions définitives. Que peut-on dire dès à présent?

Dans la première partie de ces recherches, nous avons pu voir rapidement l'inexistence habituelle de produits d'origine bactérienne dans les humeurs, ou tout au moins

leur défaut de permanence en quantités telles qu'on les y puisse démasquer.

Il fallait donc y trouver l'inverse et tâcher d'y déceler des anticorps. Dans ce but, et pour être complet, il est nécessaire de recueillir des documents chez toutes sortes de sujets, d'âge différent, dans les affections les plus diverses et surtout aux différentes périodes de leurs maladies. C'est là ce qui manque encore à ce travail.

Il faut préciser et déterminer à quelle époque apparaît l'anticorps dans le sérum, quels sont ses facteurs de production, ceux qui en favorisent ou en retardent la croissance, ceux qui en établissent la fixité, ceux qui pourraient interrompre ou détruire l'immunité.

Dans ce champ aux limites lointaines, quelques jalons épars montrent surtout l'étendue qu'il reste à parcourir.

Si, pour chaque sujet examiné, nous n'avons pas pu recueillir plus de documents, permettant de suivre l'apparition, l'augmentation ou la diminution et la disparition des substances protectrices, cela tient pour beaucoup à ce que nos malades sont presque tous des enfants, à qui il n'est pas toujours facile de prendre beaucoup de sang, et il en faudrait en particulier des quantités assez grandes pour étudier et pour mesurer le pouvoir immunisant aux diverses phases de la maladie.

Quoi qu'il en soit de ces lacunes, si l'on veut résumer les notions du chapitre qui précède, nous dirons qu'on trouve surtout la réaction de fixation positive chez les sujets qui, tel l'enfant G. R. (sérum n° 212), ont eu la diphtérie et ont conservé du bacille dans la gorge, ou chez ceux qui, telle M^lle^ C... (n° 175), n'ont eu qu'une forme fruste de l'affection et ont ensuite gardé dans le pharynx des bacilles d'une virulence remarquable. En somme, chez de tels porteurs, l'immunité s'établit *par la présence et*

l'activité d'un foyer microbien déversant dans l'économie des produits immédiatement neutralisés, et bien au-delà, par des antidotes d'une sensibilité merveilleuse.

Il semble bien qu'en affinant la réaction de Bordet-Gengou on puisse parvenir à les mettre en évidence, et il semble bien également d'après les quelques protocoles qu'on a pu lire dans la deuxième partie du chapitre précédent, qu'on puisse considérer que la réaction de déviation, telle que nous l'avons définie, et la réaction d'immunité, *marchent effectivement de pair.*

Et d'après le degré assez faible des immunisations enregistrées, il semble que, dès à présent, le degré de sensibilité de la réaction déviante soit au moins aussi élevé que celui du pouvoir immunisant.

Doit-on aller jusqu'à dire que c'est l'antitoxine seule ou le corps antibactérien seul qui, dans la réaction, dévie le complément? Il n'est pas possible de répondre à cette question pour le moment.

Relativement à la date d'apparition de l'antitoxine dans le sang des diphtériques et à sa reconnaissance par la fixation du complément, il est difficile pour le moment de préciser. Nous avions craint, dans les débuts, que la présence de l'antitoxine étrangère ne gêne les constatations, et nous nous étions astreints, dans les angines diphtériques, à faire les prélèvements de sang surtout avant l'injection de sérum antitoxique.

Il semble que la présence *en faible quantité* du sérum antidiphtérique ne détermine pas la production de la réaction.

Mais, sur ce point, les recherches sont encore trop peu avancées pour répondre catégoriquement.

En tout cas, un fait certain est que dans l'angine diphté-

rique, *au voisinage du début*, nous n'avons *jamais* trouvé la réaction positive.

Sous la réserve des critiques que nous leur avons faites, et en leur donnant comme il convient le caractère de remarques s'appliquant à des recherches en cours, on peut admettre ces conclusions.

CONCLUSIONS

—

Ces conclusions générales doivent être brèves.

Les notes qu'elles résument ont eu pour but :

De dire ce qu'avaient fait, dans le domaine de la bactériologie, de l'hygiène et de la prophylaxie, de la pathologie générale enfin, les observateurs qu'avaient tentés les problèmes qu'après eux nous cherchons à aborder;

D'exposer ensuite, à côté des leurs, nos recherches modestes dans le sens où ils s'étaient déjà dirigés ;

D'énoncer enfin, dans la 3e partie, des débuts d'investigations qui nous paraissent susceptibles de perfectionnement, de simplification, et capables de réunir d'appréciables résultats.

Il ne convient pas de reprendre ici pied à pied ce qui a été dit dans le cours de cet exposé. Sa lecture, peu attrayante, tient un peu à la nature du sujet.

Ce que notre expérience personnelle, indépendamment d'une quantité de notions éparses et disparates, a pu nous apprendre, au cours des échecs, des surprises ou des efforts que nous a valus ce travail, tient actuellement en quelques lignes :

A. **Dans le domaine de la bactériologie.** — Sur la question des bacilles pseudo-diphtériques, l'identité de race des bacilles de Löffler et d'Hoffmann découle du raisonnement et de la confrontation des faits bactério-biologiques;

B. **Sur la question des porteurs de germes.** — 1. Au point de vue de la division, il faut réserver une place tout à fait à part aux enfants porteurs de germes atteints simultanément d'une maladie contagieuse, les « porteurs fiévreux ».

2. Au point de vue de la lutte anti-diphtérique : tout en reconnaissant au sérum anti-toxique le pouvoir de juguler pour un temps une épidémie, il semble rationnel d'en discuter les indications et de réserver à des cas judicieusement raisonnés la pratique des injections préventives qu'il est impossible et inutile d'ériger en système ;

et cela, en attendant la réalisation de la vaccination anti-diphtérique.

C. **Dans les problèmes de pathologie générale, enfin:** — 1. Au point de vue de la valeur de la réaction de Bordet-Gengou dans la diphtérie :

qu'on peut affirmer la légitimité absolue de la méthode et s'en servir dans des cas très nombreux comme d'un critérium sensible et fidèle.

2. Au point de vue de la technique, nous avons d'abord tâché de systématiser les recherches en permettant d'un seul coup d'œil de les orienter dans un sens ou dans l'autre et de chercher à obtenir ainsi le signalement, par la réaction de fixation, de l'état de résistance ou de défaite de l'organisme.

3. Puis nous avons vu que seule la réaction démasquant la présence d'anticorps peut être valablement et d'ailleurs assez fréquemment observée.

Il semble bien que ce soit surtout chez les porteurs de bacilles provenant du voisinage d'un cas de diphtérie, et chez des sujets ayant subi depuis un temps variable les atteintes, patentes ou frustes, de la maladie, qu'on constate l'existence de la réaction de l'anticorps.

4. Il restait à établir s'il y avait vraiment parallélisme ou rapport étroit entre la constatation, par la méthode de Bordet-Gengou, d'anticorps dans le sérum sanguin et sa démonstration par l'immunisation expérimentale.

Nous sommes convaincus que ce rapport existe et que les travaux ultérieurs en montreront la réalité et en donneront la mesure.

Vu :
Le Doyen,
Landouzy.

Vu et approuvé :
Le Président de thèse,
Widal

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de
l'Académie de Paris,
Liard.

BIBLIOGRAPHIE

Adamovicz. — *Arch. méd. enf.*, 1911.

Babès. — Sur les corpuscules des bactéries. *Zeits. f. hyg.*, 1889, pp. 173-190.

Bandi. — Préparation d'un sérum antibactérien contre la diphtérie; pouvoir préventif et curatif. *Centr. f. Bakt.*, I. O, t. XXXIII, 1903, n° 7, pp. 535-549.

Bandi et Gagnoni. — *Riv. Clin. di Ped.*, 1905, p. 746.

Bandi et Gagnoni. — Vaccination contre la diphtérie. *Centr. f. Bakt.*, I. O., t. XLI, 2 juin 1906, pp. 386-391 ; 14 juin 1906, pp. 487-492.

Barbier. — La diphtérie.

Behring. — *XXV^e Congrès all. de Méd. int. Wiesbaden.*, 15-18 avril 1913.

Behring. — Sur un nouveau moyen préventif contre la diphtérie. *Sem. méd.*, n° 19, 7 mai 1913, pp. 217-219.

Behring. — Nouveau vaccin antidiphtérique. *Deutsche med. Woch.*, 8 mai 1913, pp. 873-876.

A. Bingel. — Action d'une injection intra-cutanée de toxine diphtérique dans la peau et teneur des sérums en antitoxine chez l'homme. — *Münch. med. Woch.*, t. LVI, 29 juin 1909, p. 1326.

V. Boldireff. — Essais d'immunisation de l'homme par la toxine diphtérique et sur l'immunisation active en général. — *Roussk-Wratch*, n° 39, 27 sept., 10 oct. 1903, pp. 1349-1353.

Bourcart. — Sur les porteurs convalescents et sains. *Rev. mens. mal. enf.*, 1903, pp. 393-423.

W. Braun. — Valeur et pratique de la prophylaxie du traitement précoce de la diphtérie. *Deutsche Med. Woch.*, 1913, n° 6, pp. 255-259.

Breton et L. Petit. — Vaccination contre la diphtérie par voie

gastrique et par voie rectale. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIV, 9 mai 1908, p. 813.

H. R. Braun. — Immunisation des cobayes par de faibles doses de toxine diphtérique. *Journ. of med. Res.*, t. XXVII, f. 4, pp. 445-455.

Blumenthal et Lipskerow. — Méthodes différentielles de coloration des bacilles diphtériques. *Centr. f. Bakt.*, I. O, t. XXXVIII, 18 mars 1905, pp. 359-366.

Capellani. — Forme filamenteuse du bacille diphtérique. *Ann. Ig. sp.*, t. XX, f. 3, 1910, pp. 301-308.

E. Cathoire. — Déviation du complément par le sérum de porteurs sains de bacilles diphtériques en présence de toxine diphtérique. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXI, 1911, p. 315.

Cathoire, Cadiot et Henry. — Bacilles diphtériques vrais et faux dans la prophylaxie des épidémies par la recherche des porteurs sains. *Rev. d'Hyg* et *Police sanitaire*, t. XXXIII, n° 6, juin 1911, p. 525.

E. Cathoire. — Prophylaxie de la diphtérie par la recherche systématique des porteurs sains de bacilles de Löffler vrais. *Rev. d'Hyg. et Police sanitaire*, t. XXXIV, n° 9, sept. 1912, p. 935.

Caussade et Joltrain. — (Disc. Martin, Rist). *Soc. méd. hôp.*, 7 février 1913.

Paul F. Clark. — Bacilles pseudo-diphtériques et diphtériques. *Journ. of. inf. dis.*, t. VII, 20 mai 1910, p. 335.

Comby. — Valeur thérapeutique de la sérothérapie dans la diphtérie. *Bull. méd.*, t. XVII, 29 avril 1903, pp. 400-405.

Conradi et Bierast. — Elimination des bacilles diphtériques par l'urine. *Deutsche med. Woch.*, 22 août 1912, pp. 1580-1582.

Cruveilhier. — Valeur thérapeutique de l'antitoxine. *Ann. Inst. Past.*, t. XIX, 25 avril 1905, pp. 249-258.

Chatin et Lesieur. — *Rev. Hyg.*, 1900.

Cobbett. — Contribution à l'étude de la physiologie du bacille diphtérique. *Ann. Past.*, 1897, p. 251.

Dehne et Hamburger (Vienne). — Ce que devient une antitoxine d'espèce étrangère dans l'organisme humain. — Durée de l'immunité passive. *Wein. klin. Woch.*, t. XX, 4 juillet 1907, p. 817.

A. Delille. — *Arch. méd. enf.*, avril 1902.

A. Delille. — Déviation du complément par les sérums antitoxiques en présence des toxines correspondantes. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXV, 7 nov. 1908, pp. 417-419.

Dopter. — Action locale du sérum antimicrobien, 1905. *Soc. méd. hôp. Paris*, pp. 303-308.

Dubois. — Les injections préventives. Thèse de Paris, 1903-1904.

Denny. — *Journ. of. med. Res.*, t. IX, mars 1903.

Drigalski. — Epidémiologie de la diphtérie et moyens de la combattre. *Berlin. klin. Woch.*, sept. 1912.

A. A. Ebstein. — Coloration des corps polaires du bacille diphtérique (*Proceed. of the New-York Pad. Soc.*), t. VI, oct. 1906, n° 5, pp. 104-106.

J. Fayrer. — Mesures prises pour combattre une épidémie au début. *Journal royal army med. C.*, t. XIII, f. 3, pp. 259-264.

Falières. — Des granulations polaires des bacilles diphtériques. Thèse Bordeaux, 1902.

Francioni. — *Riv. de Clin. Ped.*, août 1907 ; *Rif. med.*, n° 37, 1909.

Ford. — Epidémie de diphtérie à l'hôpital John Hopkins ; mesures prises. *John Hopkins Hosp. Bull.*, t. XXII, n° 248, oct. 1911.

Goodmann. — Durée de l'immunité passive dans la diphtérie par les injections de sérum. *Journ. of inf. dis.*, t. V, 30 mars 1908, p. 184.

Goodmann. — Variabilité des bacilles du groupe diphtérique et antidiphtérique. *Journ. of. Inf. dis.*, t. V, 20 oct. 1908, p. 421.

Gordon. — The local government board XXI^e, *rapport annuel.*

Gueguen. — Sérothérapie préventive. Thèse de Bordeaux, 1907-1908.

Guertler. — Epidémie de diphtérie à Hanovre en 1908. *Klin. Jahrb.*, t. XXI, fasc. 3, 1909, pp. 571-586.

Guinon. — *Bull. soc. péd.*, 1911.

T. G. M. Hine. — Réactions biochimiques des races des bacilles diphtériques. *Journ. of pat. and. bact.*, t. XVIII, juil. 1913, p. 75.

J. Ibrahim. — Injections préventives de sérum antidiphtérique. *Deutsche med. Woch.* 6 mars 1905, pp. 412-415.

Job et Roussel. — La diphtérie dans les collectivités. — Etiologie. — Prophylaxie. *Rev. méd. de Paris.*, 1905, pp. 400-433 et 534-572.

Job. — Bacilles pseudo-diphtériques et diphtériques. *Journ. de phys. et path. gén.*, 1910, p. 221.

Kersten. — Conservation dans le lait du bacille de la diphtérie. *Arb. a. d. Kais. ges.*, t. XXX, f. 2. 1909, p. 341.

Knapp. — *Journ. of med. Res.*, 1904.

J.-A. Kolmer. — Etude sur le bacille diphtérique. Réaction de fixation. *Journ. of inf. dis.*, t. XI, pp. 44-55.

Laplace. — Sérophylaxie chez l'enfant. Thèse de Paris, 1906.

Leibovici. — Prophylaxie antidiphtérique par la sérothérapie (essais de sérothérapie antidiphtérique dans les grandes villes). — Anaphylaxie et maladie du sérum, Thèse de Paris., 1908.

H. Lemaire. — I. Effets chimiques et biologiques de la sérothérapie antidiphtérique. — II. Quelques effets d'une injection de sérum antidiphtérique chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, t. LX, 24 mai 1906, p. 578.

Lemoine. — Porteurs de germes diphtériques. *Soc. méd. Hôp.*, 1910, p. 160.

Lesieur. — Thèse de Lyon, 1902.

Lindemann. — *Arb. a. d. Kaiserges.*, t. XXXVI, nov. 1910.

Lipstein. — Immunisation au moyen du bacille diphtérique. *Centr. f. Bakt. I. O.*, t. XXXIV, n° 5, 22 août 1903, pp. 421, 428.

Löffler. — (Porteurs de bacilles diphtériques.) *Klin. Jahrb.*, t. XIX, f. 4, pp. 497-518.

Lewandowsky. — Les bacilles pseudo-diphtériques et leurs rapports avec le bacille de Löffler. *Inst. Hyg. Strasbourg. Centr. Bl. f. Bakt. I. O.*, t. XXXVI, n° 3, 16 juin 1904, pp. 336-351 ; n° 4, 21 juillet, pp. 472, 480.

Marfan. — Leçons cliniques sur la diphtérie, 1905.

Marshall. — Présence du bacille diphtérique dans le lait. *Journ. of Hyg.*, t. VII, 25 fév. 1905, pp. 22-32.

L. Martin et Chaillou. — Etude clinique et bactériologique sur la diphtérie. *Ann. Past.*, 1894, p. 449.

— Traitement et prophylaxie de la diphtérie. Rapport présenté au X^e^ congrès international d'Hygiène, Paris, 1900.

Martin (L.) et Chaillou. — Propriétés du sérum antidiphtérique. *C. R. Soc. Biol.*, 16 mai 1903, p. 624.

— Congrès international, 1900.

— *Soc. méd. hôp.*, 1904.

— Diagnostic bactériologique de la diphtérie. Bacilles pseudo-diphtériques. *Société de l'internat.*, 28, VII, 1904.

Mathé. — Thèse de Paris, 1904.

Méry, Weill-Hallé et Parturier. — *Soc. méd. hôp.*, 1909.

Moizard. — *Soc. Péd.*, 1901.

Monteux. — La sérophylaxie diphtérique, Thèse Lyon, 1913.

M. E. Morse. — Application de la réaction de fixation aux groupes de bacilles diphtériques dans l'organisme. *J. of inf. dis.*, 1912, t. XI,, pp. 433, 440.

Mühsam. — Traitement de la diphtérie par la pyocyanase. *Deutsch. Med. Woch.*, 6 fév. 1908, pp. 231-234.

Meunier. — Nouvelles recherches sur les bacilles diphtériques vrais et les bacilles pseudo-diphtériques. *Bull. Acad. Roy. Méd. de Belgique*, 31 mai 1913.

Markuson et Agopoff. — Valeur des injections préventives de sérum antidiphérique. *Arch. méd. enf.*, 1912, p. 345.

Marx. — Dosage de très petites quantités d'antitoxine diphtérique. *Centr. Bl. f. Bakt.*, I. O., t. XXXVI, n° 1, 27 avril 1904, pp. 141-144.

Netter. — Les injections préventives de sérum antidiphtérique. *Bull. soc. péd.*, 1900, 14 mai.

— Les injections préventives de sérum antidiphtérique dans les familles. *Presse médicale*, 23 avril 1902, pp. 387-389.

— Bergeron et Bourges. — *Acad. Méd.*, 1902.

Nicolle et Loiseau. — Sur les deux propriétés essentielles des sérums antidiphtériques. *C. R. Soc. Biol.*, tome XLIX, 20 juill. 1910, p. 8.

— Facteurs de toxicité des bacilles diphtériques. *Ann. Past.*, février 1911, pp. 150-166.

Nishino. — Recherches bactériologiques sur l'entourage des diphtériques. *Zeits. f. hyg.*, 27 mai 1910, pp. 369-377.

Orlowski. — *Deutsch. Med. Woch.*, 1895.

Parouty. — Thèse Lyon, 1913.

Pennington. — *Journ. of inf. dis.*, t. IV, janv. 1907.

Petruschki. — Résultats heureux obtenus chez les porteurs de

bacilles diphtériques par l'immunisation active. *Deuts. med. Woch.*, 11 juill. 1912, pp. 1319-1324.

Prip. — (Porteurs convalescents.) *Zeits. f. hyg.*, 1901. pp. 283-300.

Poujol et Delanoë. — Absence de déviation du complément par les sérums antidiphtériques de chevaux hyperimmunisés qui n'ont pas présenté d'accidents au cours du traitement. *C. R. Soc. Biol.*, 24 avril 1909, p. 614.

J. Renault et P.-P. Lévy. — Documents relatifs aux porteurs de germes diphtériques. *Arch. méd. enf.*, 1914 (à paraître).

Richardière, Tollemer et Ulmann. — *Soc. méd. hôp.*, 21 janv. 1898.

Richardière et Tollemer. — *Presse médicale*, 1899.

Rolleston. — Traitement des porteurs de bacilles diphtériques par des cultures de staphylocoques. *Brit. méd. Journ. of Child. Dis.*, t. X, 1913, pp. 298-307.

Rômer. — Mise en évidence de quantités minimes de toxine diphtérique. *Zeits. f. Immunitätsf.* I. O., t. III, 30 juill. 1909, pp. 208-211.

— et James. — Dosage de très faibles doses d'antitoxine diphtérique. — *Zeits. f. Immunitäts f.* I. O., t. III, 24 août 1909, pp. 354-351.

Roussel et Job. — V. Job.

— et Malard. — Bacilles diphtériques et pseudo-diphtériques. *Rev. hgy. et pol. san.*, t. XXXII, n° 10, oct. 1910, p. 1060.

— Lesterlin et Sicre. — *Arch. méd. et pharm. mil.*, 1910.

Rothe. — Essais de différenciation des bacilles diphtériques. *C. f. B.* I. O., t. XLIV, 1907, 31 août.

Roux et Yersin (*Mémoires fondamentaux*). *Ann. Past.*, déc. 1888, juin. 1889, juill. 1890.

— et Martin. — Sérumthérapie de la diphtérie. *Ann. Past.*, 1894, p. 609.

— Martin et Chaillou. — 300 cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique. *Ann. Past.*, 1894, p. 640.

Rouché. — Les porteurs de bacilles diphtériques. Thèse Paris, 1913.

Sacquépée. — *Bull. Inst. Past.*, 1910; *Rev. Hyg.*, 1912.

Stadler. — Contribution à la question des porteurs de bacilles

diphtériques. *Hyg. Runds*, t. XIV, 1er août, 1909, p. 872.

Scheller. — Contribution au diagnostic et à l'épidémiologie de la diphtérie. *Centr. f. B.* I. O., t. XL, 24 nov. 1905, pp. 1-31.

Schreiber. — Contribution à la prophylaxie de la diphtérie. *Wiener klin. Woch.*, 1905, n° 44, p. 1152.

Schreiber. — Prophylaxie et traitement de la diphtérie. *Deutsche med. Woch.*, 15 mai 1913, p. 928.

Schwoner. — Sur les bacilles pseudo-diphtériques. *Wien. klin. Woch.*, t. L, 10 déc. 1903, pp. 1385-1389.

Schabad. — *Jahrb, f. Kind*, 1901, vol. LIV.

Schurmann et E. Hajos. — Milieux de culture pour le diagnostic bactériologique de la diphtérie. *Deutsche med. Woch.*, 24 avril 1913, p. 786.

Sevestre. — La prophylaxie de la diphtérie par les injections préventives de sérum. — *Rev. mens. mal. enf.*, 1902, pp. 262-275.

Sevestre et Méry. — *Soc. méd. hôp.*, 1895.

Schlippe. — Traitement par la pyocyanase. — *Deutsche med. Woch.*, 2 avril 1908, pp. 588-593.

A. L. Von Sholley. — Le bacille diphtérique dans les bouches saines. — *Journ. of Inf dis.*, t. IV, juin 1907, p. 337.

Simonin et Benoit. — *Rev. méd.*, 1898.

Smith (G.) (Cambridge). — Virulence de bacilles diphtériques isolés de 113 personnes, et de 11 espèces de bacilles pseudo-diphtériques. — *Journ. of Hyg.*, t. IV, mai 1904, p. 258.

— Action du bacille diphtérique et des pseudo-diphtériques sur les divers sucres. — *Journ. of hyg.*, t. VI, 9 août 1906, p. 286.

Smith (Th.). — Différences de la sensibilité vis-à-vis de la toxine diphtérique parmi les cobayes; transmission héréditaire. — *Journ of med. Res.*, t. XIII, f. 3, février 1905.

— Immunité active par les mélanges neutres de toxine diphtérique et d'antitoxine. — *Journ. of exp. med.*, t. XI, n° 2, 1909, pp. 241-256.

Sobernheim. — Porteurs de bacilles. — *Berlin. klin. Woch.*, 1912, 12 août, n° 33, p. 1549.

Spirig (W.). — Etudes sur le bacille diphtérique. — *Zeitsch. f. hyg.*, 6 mars 1903, pp. 420-460.

Springer. — Métabolisme des bacilles diphtériques.— *Arch. f. hyg.*, t. LXXIX, f. 3, p. 25.

Spronck. — *Soc. méd. hôp.*, 1897.

Strubell. — Action de la pyocyanase sur la toxine diphtérique — *Centr. f. Bakt.* I.O., t. LI, pp. 426-432.

Tjaden. — *Deutsch arch. f. klin Med.*, 1907.

Teague. — Expériences sur la dissémination de la diphtérie par les gouttes de Flügge. — *J. of inf. dis.*, t. XII, mai 1913, p. 398.

Tézenas du Montcel. — Thèse Lyon, 1894.

Trincas. — Bacilles diphtériques. Nouvelles méthodes de coloration des granules métachromatiques. *Giorn. della R. Soc. Ital.*, 1907.

A. Ucke. — Cas de septicémie diphtérique. *Centr. f. Bakt.*, I, O, t. XLVI, 10 mars 1908, pp. 292-294.

Uffenheimer. — Mise en évidence de la toxine dans le sang des diphtériques. *Münch. med. Woch.*, 14 août 1906, p. 1607.

— Causes d'échec du sérum antidiphtérique dans certains cas. *Münch. med. Woch.*, t. LVI, 23 mars 1909, pp. 598-603.

Valagussa. — Endotoxine diphtérique et sérums bactéricides. *Rass. di Bact. et sierot.*, t. IV, f. 1, 1908.

Variot. — Les injections préventives de sérum antidiphtérique dans la rougeole. *Soc. méd. hôp.*, 29 mai 1903.

Verwoort. — Epidémie de diphtérie dans une école à Amsterdam d'octobre 1906 à mars 1907. *Nederl. Tydschr.*, v. Geneesk, 1908.

Vincent. — Porteurs latents de germes. Rapport au XVI[e] congrès international de médecine à Budapest, in *Arch. med. et pharm. mil.*, 1909, tome LIV, p. 337.

Weill-Hallé et Lemaire. — Conditions de persistance de l'immunité passive antidiphtérique. Ses relations avec la présence du sérum antitoxique dans le sang et avec l'apparition de précipitine. — *C. R. Soc. Biol.*, t. LXI, 21 juill. 1906, pp. 114-116. — *Sem. méd.*, 15 sept. 1909, pp. 433-438.

Weill-Hallé et P.-P. Lévy. — Sur la prophylaxie de la diphtérie. *Paris Médical*, 2 août 1913.

Lydia M. de Witt. — Antagonisme des bacilles diphtériques et

des staphylocoques. *Journ. of inf. dis.*, t. X, janv. 1912, p. 24.

Zacchiri. — Th. Paris, 1903.

Zangemeister. — 3e Communication au sujet du nouveau vaccin antidiphtérique de von Behring. *Deuts. med. Woch.*, 22 mai 1913, pp. 977-982.

Zinsser. — Etudes des bactéries du groupe diphtérique ; réactions de fermentation. — Columbia Univ. New-York. *Journ. med. Res.*, t. XVII, f. 3, déc. 1907, pp. 277-291.

Zuppinger. — Valeur des inoculations préventives contre la diphtérie. *Wien. klin. Woch.*, t. XVII, 14 janv. 1904, pp. 31-37.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 9

PREMIÈRE PARTIE

Porteurs de germes diphtériques. Epidémiologie et bactériologie 11

Importance et difficultés du sujet ; division 13

1. — Le problème des bacilles pseudo-diphtériques 16

Définition 17

Morphologie 18

Exposé critique des dissemblances 19

1. Aspect microscopique 19

2. Aspect macroscopique 20

3. Epreuves biologiques 21

Conclusions 30

2. — Les Recherches épidémiologiques 32

A. Revue documentaire 32

§ 1. Formes larvées de la diphtérie dans les épidémies 33

§ 2. Le bacille dans les gorges saines 35

I. Les porteurs convalescents 35

II. Les porteurs précoces et les porteurs sains 39

Destinée des bacilles hébergés 45

I. Survivance. Disparition 45

II. Transformations. Intermittences 46

1. Les intermittences 46

2. Les variations morphologiques 47

3. Les variations d'ordre biologique 48

4. Les réactions de Neisser et d'Escherich 52

B. Faits personnels 55

I. Etude épidémiologique des porteurs sains dans un milieu récemment contaminé 56

Description du milieu..... 56
Point de départ..... 57
Division..... 60
Résultats de 9 ensemencements collectifs hebdomadaires. 61
Déductions bactériologiques..... 66
II. Recherche des porteurs de bacilles en milieu non récemment contaminé..... 71
III. Recherche des porteurs de bacilles dans une petite salle d'hôpital..... 74
IV. Contribution à l'étude des porteurs convalescents..... 76
V. Contribution à l'étude des porteurs en milieu épidémique familial..... 80

C. Conclusions pratiques et théoriques..... 82
Avant-propos : malades non diphtériques porteurs de bacilles de Lœffler..... 82

I. Considérations pratiques sur l'étiologie et la prophylaxie de la diphtérie..... 84

A. Mesures de prophylaxie visant le porteur..... 85
B. Mesures de destruction du germe..... 86
Sur les injections préventives de sérum antidiphtérique..... 88
1° Moyens antiseptiques..... 96
2° Sérothérapie antimicrobienne..... 97
3° Vaccination..... 98

II. Considérations théoriques..... 100

DEUXIÈME PARTIE

Conceptions pathogéniques de la diphtérie. Réactions de l'organisme contre le bacille de Lœffler..... 101
Introduction. Division..... 103

A. Constatations antérieures de produits bactériens toxiques ou antitoxiques dans le sérum..... 105
Constatation de microbes dans la circulation..... 105
Présence de toxine dans le sang..... 105
Présence d'antitoxine dans le sang..... 107
L'immunité naturelle..... 107
Sur l'ubiquité du bacille diphtérique..... 108
Comment décélera-t-on les antitoxines ?..... 110

B. Faits personnels. La réaction de fixation dans la diphtérie. Principaux points de technique ; le procédé utilisé.. 113

I. Démonstration de la valeur de la réaction appliquée à la diphtérie 120

1. En présence d'antigènes diphtériques, les anticorps diphtériques dévient le complément 120
2. En présence d'antigènes diphtériques, les anticorps non diphtériques ne dévient pas le complément 123
3. En présence d'antigènes non diphtériques, les anticorps diphtériques ne dévient pas le complément 123

Critiques de ces expériences fondamentales 125
La réaction sera-t-elle assez sensible ? 130
La réaction ne sera-t-elle pas trop sensible ? 131

II. Applications pratiques 132

§ 1. Essais de différenciation des bacilles diphtériques et pseudo-diphtériques 132
§ 2. Etude biologique des réactions humorales vis-à-vis du bacille diphtérique (et des anticorps qui en dérivent). 135
Premières recherches : réactions de l'antigène et de l'anticorps 138
Matériel utilisé. Classement des résultats 138

I. Sujets non diphtériques n'hébergeant pas le bacille de Lœffler 139
II. Sujets non diphtériques porteurs de bacilles 140

a. Maladies infectieuses 140
b. Porteurs sains 140

III. Dans la diphtérie 141
Conclusions des examens afférents aux recherches bilatérales d'antigènes ou d'anticorps dans le sérum sanguin 144
Deuxièmes recherches : réaction de l'anticorps seul 146

A. Quelques réactions de fixation nettes ou légères .. 147
B. Réactions nulles 147
C. Rapport entre le pouvoir fixateur et le pouvoir immunisant des sérums 148

1. Etude biologique des réactions sériques consécutives à une angine fruste 148
2. Etude biologique d'un cas d'immunisation par diphtérie antérieure 152
3. Réaction de fixation nette et léger pouvoir immunisant du sérum 154

4. Absence simultanée de pouvoir fixateur et de pouvoir immunisant sur les sérums d'un diphtérique et de porteurs de bacilles 155
5. Résultats analogues aux précédents 156
Remarques générales sur la réaction de fixation et ses applications à la diphtérie 157

Conclusions 161

Bibliographie 164

Poitiers. — Imprimerie G. ROY, 7, rue Victor-Hugo.